ONDERZOEKINGEN

GEDAAN IN HET

PHYSIOLOGISCH LABORATORIUM

DER

RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT

VOORTGEZET EN UITGEGEVEN

DOOR

H. ZWAARDEMAKER

ZESDE REEKS

DEEL VII

UTRECHT
A. OOSTHOEK
1927

HARVARD UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE AND PUBLIC HEALTH
LIBRARY
4.Ah.1872.1
DR. WM. T. PORTER.
SEP 19 1928

INHOUD.

Pag.

1. H. Zwaardemaker Czn. *De parabolische spiegel als middel tot geluidsverdichting, verloren en schadelijk geluid daarbij* 1
2. H. Zwaardemaker Czn. *Die Emanation als Kalium-vertreter. Pawlow Festschrift, Petrograd 1924. p. 61.* . . . 4
3. H. Zwaardemaker u. H. Zeehuizen. *Über Ionenkonzentration und Frequenz der Herzwirkung. Pflügers Archiv. Bd. 204 p. 144. 1924.* 14
4. H. Zwaardemaker. *Die Bioradioaktivität, energetisch betrachtet. Pflüger's Archiv. Bd. 205, p. 20. 1924.* 21
5. H. Zwaardemaker. *Korpuskuloäquivalenz oder energetische Gleichheit in der Radiumbiologie. H. Griesbach's Festschrift, Giessen 1925, p. 131.* 38
6. H. Zwaardemaker. *The Balance in radio-physiological equilibria shifted by L. Adrenalin towards the Alpha-side, and by D. Adrenalin towards the Beta-side. K. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, 31 Oct. 1925.* 46
7. H. Zwaardemaker and W. Witanowski. *On the transitory arrest of the Heart's action. K. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, 30 Jan. 1926.* 49
8. W. R. Witanowski. *Natrium und Herzautomatie. Pflüger's Archiv. Bd. 212. p. 726.* 55
9. J. G. Dusser de Barenne and J. F. G. Brevée. *The interpretation of the electromyogram of striated muscle during contractions set up by central nervous excitation. Journal of Physiology, Vol. 61. 1926.* . . . 66
10. G. C. E. Burger. *The Blood circulation after muscular work. Abstract of his Thesis. Utrecht 1923.* 85
11. A. J. Wieringa. *Emanation and Heart. Abstract of his Thesis. Utrecht 1925.* 102
12. B. Bakker. *The Automatic Movements of the Oesophagus and Radioactivity. Abstract of his Thesis. Utrecht 1924.* 129
13. J. G. Dusser de Barenne und G. C. E. Burger. *Eine einfache Methode zur Bestimmung des Gesamtgaswechsels*

beim künstlich ventilierten Tiere. Pflüger's Arch. Bd. 209. p. 120. 1925. 163

14. G. C. E. Burger und J. G. Dusser de Barenne. *Ein Apparat zur graphischen Bestimmung des Gesamtgaswechsels beim Menschen. Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. Bd. 49. p. 130. 1926.* 166

15. J. G. Dusser de Barenne and G. C. E. Burger. *On the action of insulin. K. Akad. v. Wetensch. Proc. Vol. 27. p. 382. March 29. 1924.* 186

DE PARABOLISCHE SPIEGEL ALS MIDDEL TOT GELUIDSVERDICHTING, VERLOREN EN SCHADELIJK GELUID DAARBIJ.

DOOR

H. ZWAARDEMAKER Czn.

De parabolische spiegel heeft de eigenschap, dat alle punten zijner oppervlakte telkens evenver verwijderd zijn van een gemeenschappelijk brandpunt en van een plat vlak, (het directrix-vlak), dat zich achter den paraboloid bevindt op een afstand gelijk aan den focaalafstand. Het gevolg hiervan is, dat alle geluid dat van een zelfden afstand komend tegen den parabolischen spiegel teruggekaatst wordt, op hetzelfde oogenblik in het brandpunt aankomt. Daardoor komt alles in dezelfde phase aan en kunnen de verschillende stralen elkaar onderling versterken. Het is alsof het golfvlak van af het directrix-vlak achter den paraboloid terugkeerde. Maar door de tusschenplaatsing is dit terugkeerende geluid in één punt, het brandpunt, verzameld en dus versterkt geworden. Deze versterking zal des te grooter zijn naarmate de parabolische spiegel grooter is. Er is nog een andere reden waarom het aanbeveling verdient de spiegel groot te nemen. Het geluid buigt om voorwerpen, die klein zijn vergeleken met de golflengte, heen. Eerst als het voorwerp grooter is dan de helft der golflengte heeft een behoorlijke terugkaatsing plaats. En juist deze terugkaatsing verlangt men in ons geval. Voor geluiden, die tot aan de *a d'orchestre* omlaag gaan, heeft men reeds een spiegel van 40 cm. noodig; wil men tot c_1 dalen dan behoeft men 60 cm., tot f 80 cm., tot c 1¼ meter, tot groot C 2½, tot contra C 5 meter.

Merkwaardig is het nu, dat het geluid zich alleen dan volkomen in het geometrische focus zal verzamelen, wanneer de toonshoogte zeer hoog is. Het tikken van een dameshorloge kan b.v. vrijwel in het geometrische brandpunt worden samengebracht, maar alle lagere tonen uit de toonscala krijgen hun concentratie in een bol om het brandpunt. Deze bol zal kleiner blijken

dan de bolvormige resonator met wijden mond voor zulk een toon, zoodat het focus van elke toonshoogte gemakkelijk in zijn resonator geborgen kan worden. Men kan zich van dit feit gemakkelijk overtuigen, wanneer men den toon van een gedekte orgelpijp door den parabolischen spiegel laat terugkaatsen. Om deze eenvoudige verhoudingen te verkrijgen moeten de stralen parallel invallen en om dit te bewerkstelligen moet de mond van de gedekte pijp in het brandpunt geplaatst worden van een tweeden parabolied, die de stralen parallel terugkaatst naar den eersten, waarvan wij den bol om het brandpunt willen onderzoeken. Wij beluisteren dan de omgeving van het geometrische brandpunt met behulp van een eenvoudigen otoscoopslang van 4 mm. inwendige wijdte. Men zal den toon overal in den omringenden bol, het aanblaasgeruisch omschreven in het brandpunt zelf, hooren.

Uit deze ervaringen, reeds lang geleden, door H. J. SHARPE [1]) beschreven, volgt, dat het geluid van lage tonen door den spiegel onvolkomener wordt samengebracht dan het geluid van hooge tonen. Intusschen wanneer men zich van een opvangtrechter bedient en het brandpunt in dezen trechter laat vallen, kan men toch weer alle geluid te zamen brengen en te zamen beluisteren. In plaats van een opvangtrechter kan natuurlijk ook de koolmembraan van een microphoon dienen. Alleen mag deze niet te klein van oppervlak zijn, wanneer zij ook eenigszins lage golflengten moet opnemen. Op deze wijze kan geluidverlies grootendeels voorkomen worden. Intusschen eenig verlies blijft er altijd en wel:

1⁰. verloren geluid, zonder meer aan de terugkaatsing op den spiegel toe te schrijven. HOGEWIND schatte de hoeveelheid hiervan op grond van proeven van STURMHÖFEL voor terugkaatsing op platte vlakken op 5 % !

2⁰. schadelijk geluid, dat op rekening gesteld moet worden van de interferenties, die tusschen de heen en weer loopende geluidsgolven optreden, wanneer het geluid eerst op het paraboloidvlak, daarna op den wand van den opvangtrechter wordt teruggekaatst. De hoeveelheid hiervan is tot dusver nog niet berekend.

---

[1]) H. J. SHARPE, Proc. of the Cambridge Society Vol. X en XIII, 1900 en 1906.

Wij kozen deze namen verloren geluid en schadelijk geluid in analogie met het gebruik, dat ten opzichte van het in het oog vallend licht van de woorden „verloren" en „schadelijk" wordt gemaakt.

DIE EMANATION ALS KALIUM-VERTRETER.[1])

VON

H. ZWAARDEMAKER Czn.

Wenn das Herz eines kalt- oder warmblutigen Tieres von einer Ringerlösung ohne Kalium durchströmt wird, setzt es für gewöhnlich seine Pulsationen nicht länger als etwa eine halbe Stunde fort[2]). Gleichzeitig mit den sichtbaren Bewegungen schwindet das Elektrokardiogramm. Offenbar sind die frei diffundierenden und den Zellen oberflächlich anhaftenden Kaliumionen dann weggespült und ist in Folge dessen 1) die J. LOEBSCHE Balanzierung der Ionen gründlichst gestört worden. 2) die Menge des Kaliums überhaupt unter der zulässlichen Grenze gesunken. Fährt man mit der kaliumfreien Durchströmung ununterbrochen fort, so werden allmählich, nach MACALLUM und WOERDEMAN ein Teil der tief im Inneren der Zellen vorhandenen Kaliumatomen freigemacht und kann mit ihrer Hülfe auf die Dauer, die Balanzierung sich wenigstens einigermassen wieder herstellen[3]), an sich ungenügend für einen Rückkehr der Automatie, weil sub 2 existieren bleibt. Die Zellen verarmen immer mehr an Kalium und nach 6 Stunden ist bloss ungefähr die Hälfte der ursprünglichen Menge zurück zu finden. Es ist nun sehr auffallend, dass die während der kalium-

---

[1]) Aus I. P. PAWLOW's Festschrift. Petrograd 1924 p. 61. Die Abbildungen sind nach dem Original verkleinert. Aehnliche Abbildungen finden sich bei A. J. Wieringa, Emanation and Heart, this perodicum (6) VII.

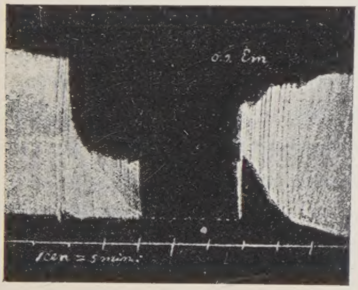
[2]) Wenn das Kochsalz der Ringerlösung mit Kalium-Chlorid verunreinigt ist, was öfters passiert, so nehmen die Pulsationen erst nach viel längerer Zeit ein Ende.

[3]) Letzteres ist z. B. im Glykose-Herzen (Noyons) der Fall, wenn man ein durch Kalium-Entziehung zur Ruhe gebrachtes Herz mit reichlich aërisierter isotonischer Glykoselösung durchströmt, wobei das Depôt-Kalium, aus der Tiefe zur Oberfläche gelangend, die Balanzierung, sei es auf einem tiefen Niveau, wieder herstellt.

freien Durchströmung fehlenden Pulsationen sich sofort wieder zeigen, wenn man der Durchströmungsflüssigkeit ohne Kalium eine kleine Menge Emanation beigibt. Die Kaliumionen oder sonstigen radioaktiven Ionen dürfen fehlen, falls nur aus anderer Quelle eine gewisse Mikroradioaktivität vorhanden sei.

Emanation ist ein Gas, das in Salzlösungen verhältnissmässig wenig löslich ist. Deshalb hat man besondere Massnahmen zu treffen, damit es nicht entweicht, bevor die Durchströmungsflüssigkeit die Vena cava oder die Symessche oder Kroneckersche Kanüle erreicht hat. Mein Mitarbeiter Steyns ersann zu diesem Zweck einen kleinen Kunstgriff. Die Zugangsröhre für die Luft der Mariotteschen Flasche, aus der die Ringerlösung abströmte, wurde nicht frei gelassen, sondern an ihrem unteren Ende mit einer Condom-Hülle ausgestattet. Dann blieben Luft und Lösung während der ganzen Dauer des Versuchs getrennt und wurde die Flüssigkeit nicht im Abfliessen gehindert. Freilich wurde hiermit auch die Wirkung der Mariotteschen Flasche hinfällig und war der Strömungsdruck im Anfang und am Ende ein wenig verschieden.

Die Emannation kann einem kleinen Emanatorium entnommen werden oder man füllt eine kleine Glasskugel mit einer 1 pro million wässerigen Radiumlösung (z. B. von einem Radium-Barium-Salz ausgehend). Wenn man die Lösung nach etwa einem Monat durch Auspumpen entgast und das aufgefangene Gas in einem Liter Ringerlösung aufnimmt, wird man etwa 1 Microcurie Emanation zur Verfügung haben.



Das Herz von Rana Esculenta nach einem Stillstande durch Entziehung des diffusibelen Kaliums unter den Einfluss von 0,2 microcurie Emanation pro Liter spontan erwacht. Der weisse Punkt gibt den Augenblick der Vertauschung der Ringerlösung ohne Kalium für eine in vollkommen gleicher Weise zusammengesetzte Flüssigkeit, jedoch nach Hinzufügung von Emanation. Ein Teilstrich der Zeitlinie entspricht 5 Minuten.

Eine Ringerlösung, die proLiter 1 Microcurie Emanation aufgenommen hat, ist für den soeben angegebenen Versuch geeignet, falls die benützte Lösung nicht mehr als 50 mgr. Calciumchlorid

(wasserfrei) enthält und auch dann ist der Versuch noch nicht besonders bequem. Besser ist es die Emanationlösung etwas zu verdünnen, z. B. bis zu 1/100 bis 1/20 Microcurie pro Liter. Man ist dann frei sich an der üblichen Calcium-Konzentration zu halten; meistens werden Mengen von 50 bis 250 Calciumchlorid pro Liter von den Experimentatoren bevorzugt, zum Teil wohl um nicht mit Herzen all zu geringer Kraft arbeiten zu müssen.

Tabelle über die Emanationsmengen die empfehlenswert sind, gegeben eine bestimmte Ca-Menge pro Liter [4]).

50 mgr $CaCl_2$ p. L.	0,0036	bis	2	microcurie p. L.
100 „	0,0036	„	0,7	„ „
150 „	0,0036	„	0,5	„ „
200 „	0,0036	„	0,36	„ „
250 „	0,0036	„	0,25	„ „

Er ist auffallend, dass die Belebungsversuche durch Emanationszutritt, nachdem durch Kaliumentziehug ein Stillstand erzeugt ist, mit so ungemein verschiedenen Dosen des Gases gelingen. In dieser Hinsicht ist die Emanation dem Kalium ähnlich, von welchem Element man Mengen nehmen kann, die pro Liter zwischen 50 und 1000 Milligram Kaliumchlorid wechseln dürfen. So kann man auch hier einen Zurückkehr der Pulsationen hervorrufen mit Emanationsmengen, die zwischen 1/300 und einigen Microcurie's pro Liter liegen. Zwar ist nicht jede Dosierung gleich geeignet. Es giebt immer eine Optimum-Dosis, kennbar an eine Optimum-Frequenz. Über und unter dieser Dosis nimmt die Zahl der Systolen pro Minut ab. Nähert man sich den zulässlichen Grenzdosierungen, so zeigen sich Blockerscheinungen. Die gleichen Erscheinungen lassen sich übrigens auch an Kaliumherzen verfolgen und bei richtig getroffenen Optimum-Dosierungen werden die Frequenzen sich bei Kalium- und Emanationsherzen die gleichen zeigen.

Die Wiederbelebung des Herzens durch die Hinzufügung einer geeigneten Dosis Emanation zu der kaliumfreien Ringerlösung, die fortwährend, vom Anfang des Versuchs an, zur Durchströmung diente, wird keineswegs durch die teilweise Wiederherstellung der durch die Kaliumentziehung gestörten Ionenbalanzierung hervorgerufen, denn wenn man die Emanation nicht beigibt und die kaliumfreie Durchströmung ohne sie fortsetzt,

kehren die Pulsationen nicht zurück. Falls eine partielle Verbesserung in der Balanzierung der Ionen stattgefunden hat, ist letztere, wie wir bereits bemerkten, an und für sich für die Automatie unzureichlich. Erst, wenn die Emanation hinzukommt, erscheinen sowohl das Elektrokardiogramm als die sichtbaren Systolen.

Das Herz von Petromyzon fluviatilis in situ mit einer Ringerlösung durchströmt, die (übrigens von derselben Zusammensetzung) vor dem Stillstande, statt Kalium, $^1/_{100}$ microcurie Emanation und nach dem Stillstande 100 mgr. Kaliumchlorid enthielt.
Der weisse Punkt gibt den Moment des Übergangs an. Oben die Vorkammer unten die Kammer, durch Suspension registrirt. Die Zeitlinie verzeichnet Minute.

In früheren Aufsätzen [3]) habe ich mich bemüht zu zeigen, dass in Versuchen wie diese, die Radioaktivität die umittelbare Ursache der Wiederherstellung ist und ein Erfolg nur erwartet werden kann, wenn pro Liter Durchströmungsflüssigkeit die Kaliummenge und die Menge des vertretenden radioaktiven Elements korpuskulo-aequivalent sind. Mit diesem Ausdruck wollen wir angeben, dass die betreffenden kleinen Mengen pro Sekunde eine gleiche Anzahl Teilchen emittieren. Können wir in unserem Fall uns hiervon die Gewissheit erschaffen?

Aus physikalischen Daten lässt sich ableiten, dass 1 Gramm Kalium pro Sek. 2000 Beta-Teilchen aussendet, 100 mgr., also 200 Teilchen.

1 Microcurie Emanation wird pro Sek. auf 3.4 10^4 Alpha-Teilchen veranschlagt, also $^1/_{100}$ Microcurie auf 340 Teilchen. Gewiss eine leidliche Übereinstimmung.

Das Gesetz der Korpuskulo-Aequivalenz wird durch unsere Emanationsversuche keineswegs durchbrochen, im Gegenteil werden unsere Dosierungen ihm ziemlich wohl gerecht.

Nimmt man die Minima und Maxima, so ergiebt sich folgende Tabelle.

Tabelle.

min.	$^1/_{300}$ Microcurie ≐	113	Alpha-Teilchen
	20 mgr. K =	40	Beta-Teilchen
max.	1 Microcurie =	34000	Alpha-Teilchen
	1 gr. K =	2000	Beta-Teilchen

Also die Zahl der Alpha-Teilchen ist immer grösser, als jene der Beta-Teilchen.

Die Erklärung ist nicht schwer. Man entnimmt sie mühenlos dem 2-en Gesetz der Bioradioaktivität, welches wir in diesem Aufsatz jedoch nicht berühren wollen.

Im mit Ringerlösung ohne Ralium permanent durchströmten Herzen bleibt im Innern der Zellen immer ziemlich viel Kalium zurück, wie bereits erwähnt nach Macallum und Woerdeman in den doppelbrechenden Strukturen der Muskelzellen angehäuft.

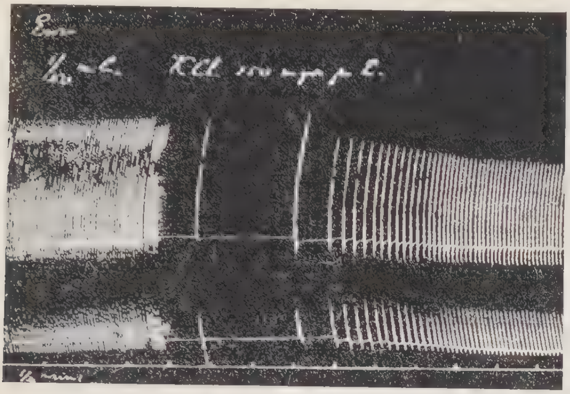
Da die Radioaktivität eine Atomeigenschaft ist, so wird sie auch dem Depotkalium zukommen. Auch die tief gelagerten Atomen werden in unregelmässigen Zeitpunkten den seltenen Explosionen anheimfallen. Da jedoch die Kaliumstrahlung ungemein durchdringend ist (die Anfangsgeschwindigkeit der Beta-Teilchen ist im Falle des Kaliums 2.10^{10} cm.), wird sich eine solche Explosion durch das ganze Organ hindurch fühlbar machen. Dann aber muss sich in einem von Emanationslösung durchströmten Herzen etwas sehr besonderes auftun.

Gänzlich unabhängig vom ersten Gesetz der Radiumphysiologie, ist ein zweites, das wir 1917 aufgestellt haben. Die beiden Arten der korpuskulairen Strahlung können für physiologische Systeme die gleiche Bedeutung haben, vorausgesetzt, dass die mikroradioaktiven Mengen, warum es sich handelt, aequiradioaktiv sind, und *für sich allein* verwendet werden.

Sobald jedoch zwei an sich zur Funktion ausreichenden Mengen verschiedener Art gleichzeitig vorhanden sind, heben sich die beiden Einflüsse gegenseitig auf. Dies ereignet sich vorübergehend beim schroffen Uebergang von einer alpha-strahlenden Ringerlösung zu einer beta-strahlender oder umgekehrt (Paradoxon), oder bleibend, wenn man die Alpha- und die Beta-flüssigkeiten zusammenmischt (radiophysiologische Gleichgewichte).

Aus diesem zweiten Gesetze der Radiumphysiologie lässt sich folgern, dass im Emanationdurchströmten Herzen ein Teil der Emanation verwendet werden muss um der im Organ zurückgebliebenen Kaliumstrahlung die Wage zu halten. Erst, wenn dies geschehen ist, wird eine weitere Menge Emanation im Stande sein zur Wiedererweckung

der Funktion beizutragen. Die Menge der Emanation muss also dem Kalium gegenüber etwas grösser als aequiradioaktiv sein, was sich in obenstehender Tabelle bestätigt.



Das Herz von Petromyzon fluviatilis in situ mit einer Ringerlösung durchströmt, die vor dem Stillstande statt Kalium $^1/_{50}$ microcurie Emanation und nach dem Stillstande 150 mgr. K. Cl. enthielt.
Die Zeitlinie verzeichnet Viertelminuten. Oben Vorkammer, unten Kammer.

Das Resultat ist um so interessanter, weil Emanation ein chemisch vollkommen indifferentes Gas ist und also von ihm bloss eine physikalische Wirkung erwartet werden kann. Die an der Oberfläche der Herzzellen adsorbierten Atomen des Gases sind der Sitz einer radioaktiven Strahlung, die in einem unregelmässigen langsamen Tempo Alpha-Teilchen in das Gewebe schleudert.

Falls die Atome der Emanation, wie wahrscheinlich ist, sich in einer grösseren Konzentration an der Oberfläche der Zellen haften, als sie in der Strömung begriffenen Flüssigkeit anwesend sind, wird das Tempo, worin sich die Explosionen auffolgen, ziemlich rapid [1]). Bei jeder Explosion kommt vollkommen spontan eine Energiemenge von $1. 10^{-5}$ Erg. frei, die in das Gewebe geschleudert wird [2]).

---

[1]) Wie viel pro Sekunde wissen wir nicht. Das Depôt-Kalium feuert im Mittel jede vierte Sekunde ein Beta-Teilchen ab.

[2]) Die Energiemenge eines Beta-Teilchen ist geringer, für Kalium $2.75.10^{-7}$ Erg. diese kleine Menge Energie kann, wenn ein empfindlicher Rezeptor da ist, bedeutende physiologischen Wirkungen ausüben, wie die im Sinnesorgane Bestimmungen dartun.

Kennt man die für ein individuelles Herz passenden optimalen Dosirungen, so ist es leicht das Organ abwechselend auf einer Kalium-Ringer und auf einer Emanations-Ringer pulsieren zu lassen. Dann zeigen sich die von uns früher beschriebenen paradoxalen Stillstände im Momente des Uebergangs. Die Dauer dieser Stillstände ist sehr ungleich. Beim Uebergang von einer Kalium- auf eine Emanation-Ringer ist sie für gewöhnlich kürzer als bei umgekehrter Reihenfolge [1]). Vielleicht hängt diese Eigentümlichkeit mit einem stärkeren Haften der Emanation an den Oberflächen der Zellen zusammen. Jedenfalls wird die Emanation bedeutend schwieriger als das Kalium aus dem Herzen entfernt, während in absichtlichen Versuchen gezeigt werden konnte, dass in der Asche eines längerer Zeit durchströmten Froschherzens eine grössere Menge Radioaktivität aufgefunden wird, falls ein Alpha-Strahler, als falls ein Beta-Strahler zur Durchströmung benutzt wurde.

Unser paradoxaler Stillstand wird jedoch bloss bemerkt, wenn man zwischen zwei optimalen Dosierungen wechselt oder zwischen zwei Dosierungen, die beide entweder oberhalb oder unterhalb der beiden Optima liegen.

Während den paradoxalen Stillständen befindet sich das Organ immer in Erschlaffung. Diese Erschlaffung ist vollständiger während des Uebergangs von der Emanation-Ringerlösung zu der Kalium-Ringerlösung als während des Uebergangs von einer Kalium-Ringerlösung zu einer Emanation-Ringerlösung. Dies hängt offenbar zusammen mit dem Kalium-Ion zukommenden Einfluss auf den Zustand des Autotonus der Herzzellen. Das Kalium-Ion arbeitet in dieser Hinsicht bei der hier in Betracht kommenden Dosen dem Calcium-Ion entgegen. Die Emanation hingegen lässt das Calcium-Ion ohne Gegenwicht, so dass der Zustand der Kontraktur, der durch ihn unterhalten wird, sich vollständig äussern kann. Ausser einer Verstörung des Tonus, veranlässt das Calcium-Ion auch noch eine Verzögerung der mit jeder Diastole einhergehenden Erschlaffung. Im Emanationsherzen passiert es in Folge dessen oft, dass die Gipfel der Systolehebungen mehr weniger abgerundet sind und die Sen-

---

[1]) Gilt für alle Alpha-Elemente (man vergleiche H. ZWAARDEMAKER, Die Alpha-automatie des Herzens in Tigerstedt's Festbündel. Skand. Arch. f. Physiol. 1923. Bd. 43, S. 98 u. 290.

kung des Schreibhebels in der Diastole langsam erfolgt. Wenn das Tempo genügend rasch ist wird dann die nächst folgende Zusammenziehung einfallen, bevor die Erschlaffung vollständig geworden ist. Diese Erscheinung hat J. B. ZWAARDEMAKER Interzeption genannt. Sie verrät sich durch eine erhöhte Lage der Fusspunkte der Erhebungen. Beim Wechsel der Durchströmungsflüssigkeit, im Momente, dass die Emanation weggelassen wird und das Kalium an der Stelle tritt, hört die Interzeption auf und senkt sich der Schreibhebel besonders tief. Beim Uebergang von Kalium auf Emanation kehrt, wie das erhöhte Ruheniveau anweist, die Interzeption unmittelbar zurück.

An diese Eigentümlichkeiten:

Abrundung der Systolen-Gipfel,
Interzeption,
erhöhter Tonus,

lässt sich also die Emanation-Automatie leicht von einer Kalium-Automatie unterscheiden. Der Unterschied beruht in erster Instanz auf die sehr auffallenden, dem Kalium zukommenden Ionwirkungen, die der Emanation abgehen. Die Folgen verraten sich nach einiger Zeit ebenfalls im Elektrokardiogramm. Diesem kommt bei Emanations-Pulsen auf die Dauer der Alpha-Karakter zu, unmittelbar nach einem Uebergang ist es nicht von einem Kalium-Elektrogramm zu unterscheiden.

Aus den soeben hervorgehobenen Befunden haben wir geschlossen, dass die Anwesenheit der Emanation die Ionwirkungen des Calciums vollständig unberührt lässt. Dieselben zeigen sich mit derselben Intensität sowohl, wenn die Emanation vorhanden ist, als wenn sie fehlt. Es fragt sich aber ob gar keine Beziehung zwischen Calcium und Emanation bestehe. Die gewöhnliche Ionenbalanzierung fällt fort, denn Emanation erscheint nicht in Ionform. Wir fanden jedoch ein ganz anderes von ihr unabhängiges Verhältnis. Während $\frac{K}{Ca}$ = Constant und ebenso $\frac{Rb}{Ca}$ = Constant, $\frac{U}{Ca}$ = Constant $\frac{Th}{Ca}$ Constant sein muss, ist es mit Emanation und Calcium, damit eine regelmässige Pulsation sich vollziehen kann, ganz anders. Wir fanden, dass man hier

$Em \times C = Const = 2 . 4 . 10^{-10}$ (Em. in Curie, *Ca* in Mol).

der Formel zu genügen hat. Es hält schwer hierfür eine Erklärung zu finden, aber die Möglichkeit bleibt offen, dass ein Adsorptionsvorgang vorliegt und wenn dann dabei das Calcium der Adsorption der Emanation förderlich wäre, würde das ganze Verhalten einleuchtend sein. Es wird weiteren Untersuchungen vor zu behalten sein, hier die erwünschte Aufklärung zu bringen.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Die Kalium-Ionen oder sonstigen radioaktiven Ionen dürfen fehlen, wenn nur aus anderer Quelle eine gewisse Mikroradioaktivität vorhanden ist. Diese Tatsache wurde bereits früher für die Automatismen des Herzens (1916) des Oesophagus (1919), des Darms (1921), des Uterus (1922) dargetan.

2. Eine fast ideale Quelle der Mikroradioaktivität ist eine in der Durchströmungsflüssigkeit aufgenommene Menge Radium-Emanation. Die zulässlichen Dosierungen befinden sich zwischen $^1/_{300}$ bis einige Mikrocurie pro Liter.

3. Der im Herzen in seiner Fortdauer von Emanation gesicherte Automatismus unterscheidet sich anfänglich in nichts vom natürlichen Kaliumautomatismus. Auf die Dauer macht sich die Abwesenheit der chemischen Bedingungen geltend, die vom Kalium-Ion geschaffen werden und den chemisch indifferenten Atomen der Emanation völlig abgehen.

4. Die Emanation haftet sich sehr stark an den Zelloberflächen. Sie setzt sich rasch fest und kann nur durch längere emanationfreie Durchströmung entfernt werden.

5. Die Wirkung der Emanation wird von gleichzeitig anwesenden Calcium-Ionen unterstützt, vielleicht durch Verbesserung des Haftens der Emanation an den Zelloberflächen. Die besten Resultate ereicht man, wenn man die Fürsorge nimmt

$$\text{Em} \times \text{Ca} = \text{Constant}$$

zu halten. Dabei darf man jedoch für keinen der beiden Faktoren unter ein gewisses Minimum herabgehen. Dieses Minimum ist für Emanation etwa $^1/_{300}$ Microcurie, für Calcium etwa $0{,}5 \, . \, 10^{-4}$ Mol.

LITERATUR.

1) A. B. Macallum, J. of Physiology. Vol. 39, p. 95, 1905.

2) Woerdeman, cit. nach. v. Gulik, Arch. néerl. de Physiol, t. 6, p. 334. 1922.

3) Clark, J. Pharmacology and Exp. Therapie. Vol. 18, p. 425. 1921.

4) H. Zwaardemaker, T. P. Feenstra & M. J. E. M. Steyns—Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam. 29 Maart 1924. Von früheren Mitteilungen siehe: H. Zwaardemaker & T. P. Feenstra. C. R. de la Soc. de Biologie. T. 84. pg. 377. 1921.

5) Zwaardemaker. K. Akad. v. Wetenschappen. Amsterdam 30 Sept. 1916; Zusammenfassung späterer Arbeiten in „Ergebnisse der Physiologie" Bd. 19, p. 326.

ÜBER IONENKONZENTRATION UND FREQUENZ DER HERZWIRKUNG. [1])

VON

H. ZWAARDEMAKER und H. ZEEHUISEN.

Beim Froschherzen hat man manchmal mit einer Gruppenbildung der Herzschläge zu rechnen. Es gelingt gewöhnlich, durch Modifikation der K-Dosierung [2]) eine regelmässige Herzwirkung herbeizuführen, so dass als Regel angenommen wurde, jedes Froschherz sei tauglich und solle zu einem Versuch verwendet werden.

Die Bedingungen, unter denen die Froschherzen ihre Arbeit leisteten, waren höchst einfacher Art. Bei den 20 ersten, während der Sommermonate angestellten Versuchen strömte die Ringerlösung durch ein in einem grossen, mit Wasser von 10—12⁰ gefüllten Glaszylinder aufgestelltes Glasröhrensystem; das Herz fand sich ausserhalb des Glaszylinders in unmittelbarer Nähe an einer Kronecker-Kanüle fixiert. Der Druck im Herzen betrug höchstens 8 cm Wasser.

Bei der 2. Versuchsreihe (30 Herzen) bedienten wir uns eines mit Wasser von konstanter Temperatur ausgefüllten Thermostaten, in welchem ausser dem Glasröhrennetz ein zylinderförmiges Zinkgefäss mit Öffnungen nach oben und unten zur Führung des für den unterhalb des Thermostaten aufgestellten Registrierapparat dienlichen, mit der Herzspitze verbundenen Fadens aufgestellt war. Im letzteren Falle wurde das Herz an einer Symes-Kanüle aufgebunden und pulsierte im Dunkeln. Auch war die Beeinflussung des Herzens durch etwaige Luftströmungen ausgeschlossen. Die Ringerlösung durchströmte auch hier eine innerhalb des Thermostatenwassers aufgestellte Glasröhre, bevor sie zum Herzen geführt wurde. Der in der Symes-Kanüle herrschende Wasserdruck betrug ungefähr 5 cm.

---

[1]) Pflügers Archiv. Bd. 204. p. 144. 1924.

[2]) Von 40 Gruppenherzen fingen 36 durch Steigerung der K-Dosis regelmässig zu pulsieren an, 3 blieben refraktär, 1 pulsierte regelmässig nach Herabsetzung der K-Dosis. Ähnliches wurde beim Uran wahrgenommen.

Bei absichtlichem Wechsel der Temperatur im Thermostaten entsprachen unsere Resultate den in 1904 und 1908 von MARTIN und SNYDER beim Schildkrötenherzen und Froschherzen erhobenen Befunden. Nebenbei wurden etwaige bei niederer Temperatur sich einstellende Gruppenbildungen durch Erhöhung der Temperatur zu einer regelmässigen Herzarbeit umgestaltet, und umgekehrt wurde bei Absinken der Temperatur letztere in Gruppenarbeit umgewandelt. Die Erhöhung der Temperatur beeinflusste also die Gruppenherzen gleichsinnig wie Erhöhung der Kaliumdosierung.

Unter Kontrollierung mit Neutralrotlösung wurde das Konstanterhalten der [H˙] gewährleistet, so dass $p_H = 7,4$ war. Auch wurde die Durchströmungsgeschwindigkeit konstant gehalten, indem die aus dem Herzen ausströmende Ringerlösung durch Registrierung quantitativ abgeschätzt wurde.

Unter diesen Fürsorgen wurden die Kationen der Ringerlösung: die nicht radioaktiven Elemente Ca und Na und das radioaktive Element K bzw. die Vertreter derselben, U und Th, auf ihr Verhalten gegen die Herzfrequenz geprüft; dabei wurde Sorge getragen, dass der osmotische Druck der Ringerlösung konstant blieb, z. B. dadurch, dass bei Elektrolytentziehung der Betrag durch äquimolekulare Rohrzuckermengen ersetzt und bei Elektrolytzusatz die Chlornatriummenge etwas herabgesetzt wurde.

Die Frequenzverhältnisse bei Schwankungen des Ca-Gehaltes mit konstantem K-Gehalt waren den früher von *Rutkewitsch* für das isolierte Katzenherz festgestellten analog. In unseren Froschherzversuchen lag die optimale $CaCl_2$-Breite (auf wasserfreies $CaCl_2$ bezogen) zwischen 1 : 10000 und 1 : 4000. Unterhalb 60 mg und oberhalb 275 wasserfreie $CaCl_2$-Dosen pro Liter liegende Mengen führten erhebliche Frequenzabnahme herbei [1]).

Ähnliches gilt für die *NaCl-Dosierung*. Falls durch Zusatz von Rohrzucker für die Konstanterhaltung des osmotischen Druckes Sorge getragen wird, konnte der NaCl-Gehalt der Ringerlösung von 7 bis auf 4,5 ohne Frequenzänderung wechseln. Verringerung

[1]) Bei dieser Versuchsart hat man auch die Balancierungsfrage zu berücksichtigen, indem man die K-Dosierung in jedem Falle der Ca-Dosierung anpasst. Über die unter unseren Versuchsbedingungen vorherrschenden quantitativen Verhältnisse vgl. FEENSTRA, Diss. 1921, S. 26.

derselben bis auf 4 und Erhöhung bis auf 7,9 NaCl führte eine Frequenzabnahme herbei. Die mit maximaler Herzfrequenz einhergehende Breite der NaCl-Dosis entsprach derjenigen, bei welcher die Funktion sonstiger Organe in normaler Weise vor sich gehen kann. Das Verhalten der optimalen Frequenz der NaCl-Dosierung ist also eine ausgiebige Strecke gleichbleibender Frequenz und ober- und unterhalb derselben sofortige Abnahme.

Zur Verfolgung des *Verlaufs der Herzfrequenz beim Kalium* würde immer in aufsteigender Richtung dosiert, d. h. mit kaliloser Ringerlösung bzw. sehr geringer KCl-Dosis eingesetzt, und je nach dem Verhalten des Herzens allmählich oder relativ schnell angestiegen. Ein individuelles Herz hat eine ihm zugehörende optimale Frequenz. Einzelne Herzen boten eine optimale Frequenz bei niederen Dosen dar, andere bei mittelgrossen, noch andere bei hohen Dosen. Bei statischer Zusammenstellung derselben bekommt man also 3 Gipfel. Man findet a) eine Gruppe mit unterhalb 100 mg KCl liegender Dosierung, sogenannter „Sommerherzen" mit Optimis zwischen 50 und 80 mg; b) eine zweite Gruppe, deren Optimum bei 175 vorgefunden wird, Herzen also, welche bei 100 mg KCl pro Liter sofort ordentlich pulsieren und bei ungefähr 250—300 ihre toxische Dosis darbieten; c) einen dritten Typus: die Mehrzahl derselben gerät nach einiger Zeit auf NaCl oder auf jede beliebige niedere KCl-Dosis (50, 100 mg pro Liter) zum Stillstand und nimmt seine Pulsationen nicht wieder auf, bevor die KCl-Dosis bis auf 200—350 mg pro Liter gestiegen ist. Die Mehrzahl dieser mitunter als „Winterherzen" bezeichneten Organe fingen dann bei 150—175 mg K gruppenweise zu pulsieren an, zeigten erst bei etwas höherer K-Dosierung regelmässige Pulsationen und gelangten auf noch höherer K-Stufe zur maximalen Frequenz. Eine toxische Wirkung wird erst in der Nähe von 1000 mg KCl pro Liter erreicht. Im Verlauf einiger Stunden trat manchmal eine veränderte Einstellung des Herzens dem Kalium gegenüber auf, infolgedessen das Herz von der einen Gruppe in eine andere überging, sei es in ansteigender oder absteigender Richtung; in noch anderen Fällen war das Verhältnis des Herzens dem Kalium gegenüber nach 5—6 Stunden vollständig demjenigen zu Anfang des Versuchs gleich geblieben.

Beim *Aalherzen* war nach unseren Untersuchungen dieser Einfluss des Kaliums auf die Frequenz noch deutlicher, wie von

J. B. ZWAARDEMAKER in seiner Dissertation kurvenmässig wiedergegeben wird. Die dort gegebene Figur entspricht mehr oder weniger der von SNYDER für den Einfluss der Temperatur auf die Frequenz aufgestellten Linie [1]).

In den Versuchen J. B. ZWAARDEMAKERS über den Einfluss der K-Dosierung auf das Prickeherz stellt sich bei Erhöhung der K-Dosis eine lineare Frequenzzunahme heraus.

Was die radioaktiven Kaliumvertreter anbelangt, so wurde beim Froschherzen mit denselben in gleicher Weise wie beim Kalium vorgegangen; was also die Dosierung betrifft, nur in aufsteigender Richtung. Von 13 im Thermostaten mit *Uranylnitrat* vorgenommenen Versuchen führten 8 typische Kurven herbei, welche jede für sich ihr individuelles Frequenzoptimum zeigten. Man kann auch hier eine Differenzierung vornehmen zwischen den auf höhere Dosen ihre maximale Frequenz darbietenden Herzen und der niedere Dosierung vorzugenden Herzen.

Vergleichung der optimalen K-Frequenz mit der optimalen U-Frequenz führt zu folgenden Zahlen:

Die Frequenz der typischen K-Herzkurve lag bei 14—19, der Gesamt-K-Kurven bei 10—19.

Auf Uran-Ringerlösung pulsierendes Froschherz (Kronecker-Kanüle). Die Zahlen geben die in der Ringerlösung aufgenommenen Uranmengen in mg Uransalz pro Liter an. 1 cm der Abszisse entsprach 3 Minuten.

---

1) MARTIN hat in seinen Kurven (l. c. S. 372 ff.) offenbar die oberhalb des Frequenzmaximums befindliche absteigende Frequenzlinie des mit Dosen von 300 mg KCl pro Liter und höher gespeisten isoliert pulsierenden Schildkrötenherzens wiedergegeben. An einer Stelle (S. 373) ist noch eine geringe Andeutung der aufsteigenden Linie sichtbar.

Die Frequenz der typischen U-Herz-kurven lag bei 10—19, der Gesamt-U-Kurven bei 10—24.

Obgleich eine Ausdehnung dieser Experimente über sämtliche radioaktiven Substanzen erwünscht wäre, haben wir uns vorläufig auf einige *Thorium*-versuche beschränkt, denn die in den Ringerlösungen bei höherer Dosierung dieses Elementes sofort, bei geringerer allmählich eintretenden Niederschläge stehen einer zuverlässigen Dosierung störend im Wege. Einige typische Thoriumkurven liessen sich nichtsdestoweniger herauslesen. Das Optimum lag in einem Falle zwischen 30 und 40, im zweiten zwischen 45 und 50 mg Thorium nitricum, während die minimalen Kaliumdosen in diesen Fällen 25 bz.w. 130 K betrugen.

Wir sehen also, dass das Verhalten des Froschherzens den radioaktiven Elementen K, U und Th gegenüber von demjenigen des Ca und Na gegenüber erheblich abweicht. In letzteren Fällen handelt es sich um eine grosse Dosierungsbreite, bei welcher c. p. die Frequenz der Herzschläge die gleiche bleibt; bei den radioaktiven Elementen ändert sich die Frequenz mit der Dosierung gleichmässig, und bei systematischen Arbeitsmodus kann in von Null aufsteigender Dosierung ein Minimum, ein Optimum und ein Maximum verzeichnet werden.

Es stellte sich heraus, dass die typischen Kaliumkurven sich innerhalb der Breite der von FEENSTRA mit dem Namen Balancierungsgebiet bezeichneten Dosierungen einreihen liessen, und zwar zwischen 25 und 500 mg des Salzes pro Liter; dasselbe war mit dem Uranyl (5—30 mg des Salzes) und mit dem Thorium (30—50 mg des Salzes) der Fall; die einzige Abweichung war die untere Urangrenze (5 mg), welche 4 mg p. L. unterhalb der FEENSTRA schen Balancierungszone lag.

Innerhalb des Balancierungsgebietes wird die Frequenz bestimmt durch:

a) die Temperatur [MARTIN und SNYDER [1]],

b) die K-Dosis, wie oben eingehend erwiesen wurde,

c) die Vorgeschichte des Herzens. Bei längerer Dauer eines Versuches waren namentlich allerhand störende Einflüsse im

---

[1]) Die Befunde von NOYONS und seinen Mitarbeitern über den Zusammenhang zwischen den Wirkungen der Ionen K und Ca auf den Temperaturkoeffizienten des Froschherzens liegen ausserhalb des Rahmens unserer Arbeit, weil der Ausgangspunkt der LÖWEN schen Untersuchungsreihe das Verhalten dreier Parameter betraf.

Spiele; in erster Instanz die Erschöpfung des Organs; Lecithin- und Glykosezusatz führten, abgesehen von den Gefahren etwaiger Verunreigungen desselben durch K- und sonstigen Kationengehalt, niemals eine so bedeutende Besserung des Herzens herbei, dass dasselbe jemals aufs neue zur Anstellung eines Versuchs verwertet werden konnte. Ebensowenig wurde mit denjenigen Herzen experimentiert, bei denen Speichermengen etwaiger radioaktiver Elemente, insbesondere des Kaliums, vorhanden sein möchten.

Als ein besonderer Fall wäre die mitunter in die Erscheinung tredende vorübergehende Frequenzerhöhung bei Durchströmung mit K-loser Ringerlösung aufzufassen. Dieser Fall wird insbesondere kurze Zeit nach der Entnahme des Organs aus dem Tierkörper wahrgenommen. Dieselbe Erscheinung trat namentlich nach längerer, bei hoher K-Dosierung vor sich gehender Herzarbeit ein. Bei Wiederholung der Applikation der Nulllösung, z. B. nach Thorium- und Uranversuchen, konnte diese Frequenzzunahme nicht wahrgenommen werden.

d) die Durchströmungsgeschwindigkeit, insoweit als sie die Hubhöhe der Systolen beeinflusse. Für die Frequenz hat die Durchströmungsgeschwindigkeit keine unmittelbare Bedeutung [1]).

Obiger sub a) erhobener Einfluss der Temperatur und der K- bzw. U-Dosen auf die Frequenz der Wirkung des Froschherzens veranlasste uns zur Fragestellung nach der Analogie dieser beiden Einflüsse.

Durch folgende Versuche wurde über dieselbe ein annähernder Eindruck gewonnen: Nach Herabsetzung der Temperatur des im Thermostaten befindlichen Herzens um einen geringen Betrag, z. B. 1, höchstens 2° C, durch Zufuhr kalten Wassers aus einem ausserhalb desselben aufgestellten Behälters in dem den Luftzylinder umhüllenden Raum, wurde die Herzfrequenz, wie früher auseinander gesetzt ist, erniedrigt. Dann wurde die Dosis der radioaktiven Substanz der Ringerlösung (K, U) um einen gewissen Betrag erhöht. In denjenigen Fällen, in denen die

---

[1]) Nur sehr grosse Veränderungen der Durchströmungsgeschwindigkeit beeinflussten die Herzfrequenz, indem sehr schnelle Durchströmung (9—15 ccm Lösung pro Minute) eine Frequenzerhöhung herbeiführte, sehr langsame (2—4 ccm pro Minute) eine Herabsetzung derselben auslöste.

ursprüngliche Dosierung derjenigen des aufsteigenden Frequenzgebietes entsprach und also unterhalb der maximalen Frequenzerzeugenden Dosis blieb, wurde durch die Steigerung der Dosierung eine Frequenzzunahme hervorgerufen, so dass die einem Grad Temperaturdifferenz entsprechende Dosis annähernd festgestellt werden konnte. Im Mittel aus 5 K-Versuchen entsprach einer Temperaturherabsetzung um 1^0 C eine Dosierungshöhe von 60 mg KCl; die Herzfrequenz wurde mit Hilfe dieser K-Zulage ungefähr um 1 Herzschlag pro Minute erhöht. Beim Uran (6 Versuche) entsprach der Temperaturherabsetzung um 1^0 C eine Dosierungshöhe von 13,8 mg Uransalz mit Steigerung der Herzfrequenz um 2½ Pulsationen pro Minute; Steigerung von 1 Pulsation pro Minute erforderte also eine Dosiserhöhung von 5½ mg Uranylnitrat.

Zusammenfassung.

Falls sich im Ringer-durchströmten Herzen Gruppenbildungen zeigen, lassen sich dieselben aufheben durch Abänderung der Dosierung des radioaktiven Bestandteils in der Flüssigkeit.

Unter Durchströmungsbedingungen hat das isolierte Herz eines Kaltblüters seine optimale Frequenz bei einer bestimmten ihm individuell zukommenden Dosis des radioaktiven Bestandteils der Ringerlösung.

Diese optimale Frequenz ist ceteris paribus im Alpha- und Betazustand die gleiche.

Die Frequenz lässt sich abändern sowohl durch Änderung der Temperatur als durch Änderung der Dosis des radioaktiven Bestandteils der Lösung. In diesen Fällen entsprechen in ihrem Einfluss 60 mg Kaliumchlorid und 5½ mg Urannitrat, beides pro Liter genommen, der Frequenzänderung, welche 1^0 C Temperaturwechsel zustande bringt.

DIE BIORADIOAKTIVITÄT, ENERGETISCH BETRACHTET [1].

VON

H. ZWAARDEMAKER.

Der Grundumsatz [2]) des menschlichen Körpers erfordert in minimo pro Tag etwa 1600 Kilogramm-Kalorien. Im Vergleich hiermit vergegenwärtigt die Bioradioaktivität nur eine winzige Energie. Oligodynamisch also, lässt sich ihre Menge dennoch berechnen.

Unter den chemischen Elementen, aus welchen der tierische Organismus aufgebaut ist, besitzt bloss das Kalium eine, wenn auch schwache, doch sichere Radioaktivität. Sie hat Beta-Charakter und ist so gering, dass sie sich zur Beta-Radioaktivität des Radiums verhält wie 4 zu einer Milliarde [3]).

Veranschlagen wir das Kalium im menschlichen Organismus auf 40 Gramm, so dürfen wir annehmen, dass diese 40 Gramm

---

[1]) Aus Pflügers Archiv. f. d. ges. Physiol. Bd. 205, p. 20, 1924.

[2]) Man vgl. über den basalen Metabolismus: GRAFE, Ergebn. d. Phyciol. 1923; BOOTHBY, W. M., und I. SANDIFORD, Physiol. review 4, 80. 1924.

[3]) LAZARUS Radiumbiologie, S. 264. Wenn man, wie die Entdecker der Kaliumstrahlung, CAMPBELL und WOOD, taten, die Betrastrahlung des Urans (von Uran X abhängig) zum Vergleich verwendet, ist das Verhältnis $1 : 10^9$. Vollkommen sicher ist die Vergleichung jedoch niemals, weil die Geschwindigkeit der unter sich zur Vergleichung kommenden Betastrahlen verschieden ist. Infolgedessen übt die Grösse der Ionisationskammer ihren Einfluss aus. Die Kaliumstrahlung bedarf, um voll und ganz zur Geltung zu kommen, einer sehr hohen, die Radiumstrahlung einer weit niedrigeren Kammer. Dann aber ist wieder die natürliche Ionisation, die in geschlossenen Gefässen erzeugt wird und vielleicht von der Sekundärstrahlung der Wände abhängig ist, merklich verschieden. So bekamen wir in einer ganz niedrigen Ionisationskammer (3,5 cm) für Kalium ziemlich hohe Werte.

pro Sekunde 80000 Betateilchen emittieren werden [1]). Die Emission findet aus dem Kaliumatom statt, das gerade an der Reihe zum Explodieren ist, und zwar so, dass dem freigegebenen Elektron eine Geschwindigkeit von $^2/_3$ der Lichtgeschwindigkeit [2]) erteilt wird. Im Momente der Emission kommt einem solchen Teilchen $2.75 . 10^{-7}$ Erg an kinetischer Energie zu. Die 80000 Teilchen zusammen tragen daher 0,022 Erg. Pro Minute wird dies 1,3 Erg, pro Stunde 79,2 Erg, pro Tag 1900 Erg, oder umgerechnet 45 Mikrogrammcaloriën.

45 Mikrogrammcalorien wäre also der Wert, den wir der Bioradioaktivität unseres Körpers zuzuerkennen hätten. Dem Basalmetabolismus gegenüber ergibt sich hieraus ein Verhältnis von 1 zu 35,5 Milliarden.

Der Grundumsatz wird vom Nervensystem kontrolliert. Deshalb wäre es interessant, auch die Menge der im Nervensystem waltenden Energie kennen zu lernen. Man darf annehmen, dass diese vorwiegend elektrischer Natur ist [3]). Jedoch eine Schätzung der während eines Tages in Aktion kommenden und sich ausgleichenden Elektrizitätsmenge ist ungemein schwierig. Sie lässt sich nur sehr schätzungsweise durchführen. Bei einer früheren Gelegenheit, ein Nervennetz von 20000 Kilometer voraussetzend, gelangte ich roh abschätzend zu einer Energiemenge von pro Tag, 1,5 Grammcalorie [4]).

Wir stossen also auf eine Climax, gebildet aus:

1. eine Mikromenge an Radioaktivität von 45 Mikrogrammcalorien;
2. eine Menge elektrischer Energie ad 1,5 Grammcalorien;
3. eine Makromenge an Grundumsatz ad 1600 Kilogrammcalorien.

---

[1]) 1 g Radium emittiert pro Sek. wahrscheinlich $50,10^{10}$ Betateilchen Rutherford in Marx's Handb. d. Radiologie 2, 161): 4 Milliardstel ergeben 2000 Beta-teilchen, was die Anzahl Teilchen, die 1 g Kalium emittiert, vergegenwärtigt.

[2]) Meyer, St. und F. A. v. Schweidler, Bioradioaktivität, S. 428. Leipzig 1916.

[3]) Obgleich hier selbstverständlich die Elektrizität ebensowenig das Wesentliche des vitalen Vorgangs darzustellen braucht, wie die Wärme im basalen Metabolismus. In beiden Fällen dient die Hauptenergie einfach zur Messung der Gesammtsumme der Energie.

[4]) Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1, Nr. 4. 1920.

In Zahlen heisst das Verhältnis.

$$45{,}10^{-6} : 1{,}5 : 1600{,}10^{3}$$

oder

$$1 : {}^{1}/_{3}\,10^{5} : {}^{1}/_{3}\,10^{11}.$$

Die beiden äusseren Zahlen sind gut begründet, denn sie entstammen experimentellen Daten, die mittlere Zahl ist unsicher, denn sie ist einer sehr rohen Schätzung entnommen. Im allgemeinen lässt sich jedoch behaupten, dass quantitativ die Energie des Nervensystems etwa die Mitte hält zwischen der Energie der Bioradioaktivität und jener des basalen Metabolismus. Dieser Satz ist besonders wichtig, weil einerseits die Bioradioaktivität, wie ich mit LELY [1]), HALBERTSMA [2]), J. B. ZWAARDEMAKER [3]) und BAKKER [4]) gezeigt habe, manche Synapsen, interneurale und myoneurale, kontrolliert, und andererseits der Metalbolismus vieler Organe von Erregungen gesteuert wird, die selbst, wie ich mit BENJAMINS [5]), FEENSTRA [6]), JANNINK [7]), GRYNS [8]), LEVEND [9]), DE RAAD [10]) usw. dargetan habe, von der Bioradioaktivität unmittelbar abhängig sind.

Die enorme Divergenz zwischen den Energien der Bioradioaktivität, den nervösen Erregungen und dem Basalmetabolismus wird manchen überraschen. Man wird sich vielleicht wundern über die Kleinheit der Reize bzw. Erregungen und das umfangreiche Geschehen, das sich als die Folge derselben herstellt. Mit Rücksicht auf diesen Umstand wollen wir umschauen.

a) nach einigen Analogien zu vorliegenden Verhältnissen;

b) nach den experimentellen Beweisgründen für die neu entdeckten oligodynamischen Wirkungen der Radioaktivität des Kaliums.

§ 1. Analogien.

Die Explosionen der Bioradioaktivität finden zerstreut an voll-

---

[1]) Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. 1, 745. 1917.

[2]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 197, 611. 1923.

[3]) Sitz. ber. kon. acad. v. wetensch. (Amsterdam), 24. III. 1923.

[4]) Inaug.-Diss., Utrecht 1924, S. 44.

[5]) Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1916, II, S. 1923.

[6]) Sitz. ber. kon. acad. v. wetensch. (Amsterdam), 30. IX. 1916.

[7]) Inaug.-Diss., Utrecht 1921; Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1920, II, S. 1406.

[8]) Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. 2, 500. 1918.

[9]) Inaug.-Diss., Utrecht 1921.

[10]) Inaug.-Diss., Utrecht 1922.

kommen unregelmässigen Zeitpunkten statt. Gesetzt, in einem achtel Kubikzentimeter ($^1/_8$ ccm) befinden sich 8 Trillionen Kaliumatome, so kommt jede Sekunde eins von diesen an die Reihe, um in eine neue unbekannte Modifikation überzugehen, wobei ein Betateilchen, d. h. ein negativ geladenes Elektron, aus dem Kern des alten Atoms geschleudert wird. Wie bereits hervorgehoben, ist das Teilchen der Träger von etwa $^1/_3$ Mikroerg an kinetischer Energie. Allmählich verliert sich die Energie, so dass, nachdem das Elektron im Gewebe eine Weglänge von 1 Millimeter durchschritten hat, nur noch die Hälfte übrig ist, nachdem 2 Millimeter durchquert sind, noch ein Viertel usw. Schliesslich ist der Vorrat völlig erschöpft; aber inzwischen hat die Elektrizität im Vorbeifliegen ihren Einfluss auf die ganze Umgebung ausgeübt, es sei denn, dass Ionisierungen stattgefunden haben oder Induktionswirkungen hervorgerufen sind. Man darf annehmen, dass jeder Punkt des soeben gedachten achtel Kubikzentimeters jede Sekunde einer solchen Einwirkung ausgesetzt ist, als seltenes Ereignis aus unmittelbarer Nähe, als ganz gewöhnliches aus einiger Entfernung. In den Muskeln und den Nerven befinden die sekundlichen Wirkungssphären sich in dichter Anhäufung, im Knochen und in der Lunge fehlen sie hingegen fast gänzlich. Das Herz eines niederen Tieres (Aal, Frosch) mit seiner Füllung wird ungefähr einer oder zweier solchen sekundlichen Wirkungssphären entsprechen.

Es findet also, so dürfen wir annehmen, jede Sekunde sehr verbreitet im Organismus in jeder Wirkungssphäre in der Grösse eines achtel Kubikzentimeters ein Ereignis statt, das wir als Reiz für die Umgebung betrachten können und dessen Intensität wir auf $^1/_3$ Mikroerg beziffern. Bei Anwesenheit *geeigneter Receptoren* kann von einem Reiz dieser Grösse ansehnlicher Erfolg erwartet werden. So ist es jedenfalls in den höheren Sinnesorganen der Menschen und Tiere.

Das Minimum perceptibile des Lichtes ist für das adaptierte Auge:

Nach Gryns und Noyons 1904 . . .	$0{,}4—1{,}1 \cdot 10^{-10}$	Erg.
„ von Kries 1906	$1.3—2{,}6 \cdot 10^{-10}$	„
„ Weiss und Laqueur 1908 . . .	$0{,}1 \cdot 10^{-10}$	„
Im Mittel	$0{,}7 \cdot 10^{-10}$	„

Die soeben genannte Menge an kinetischer Energie, die von

einem Betateilchen des Kaliums getragen wird, ist viertausendmal grösser.

Am Abend funkelt ein Stern erster Grösse mit einem starken Licht, das etwa 30—40 mal kleiner ist als die Energie einer Explosion im Kaliumatom [1]).

Das Minimum perceptibile eines Schalles ist in der empfindlichen Zone der Tonleiter (c_4) auf dem Trommelfell gemessen pro Sekunde:

Nach MAX WIEN [2]) 1903	0,8 . 10^{-12}	Erg.
„ ZWAARDEMAKER und MINKEMA [3]) 1905 .	0,3 . 10^{-8}	„
„ F. W. KRANZ [4]) 1923	0,7 . 10^{-8}	„

Wählen wir den modernsten Wert und beobachten wir diesen Schall während 17 Millisekunden, was genügt, um einen Toneindruck zu bekommen, so gelangt man zu einer Energie von 1,1 . 10^{-10} Erg. Dieser Schwellenwert ist 2500 mal kleiner als das $^1/_3$ Mikroerg, das in einer Wirkungssphäre jede Sekunde von einem der darin vorhandenen 8 Trillionen Kaliumatomen abgegeben wird.

Weit über die Schwelle hinaus geht die gewöhnliche Konversationsstimme. Diese hat nach ADELS 1913 in 2 Meter Entfernung pro Quadratzentimeter und pro Sekunde eine Schalldichte von 1,10^{-9} Erg. Dieser Wert ist pro Sekunde 275 mal schwächer als die Energie des Betateilchens.

Im Falle des Schalles ist die Energie kinetischer Art, in jener der Bioradioaktivität kinetisch-elektrischer.

Wir brauchen offenbar nicht daran zu zweifeln, dass die Energie-freistellungen zum Betrage von $^1/_3$ Mikroerg unter Umständen imstande sind, einen Reiz auszuüben. Nicht immer jedoch werden sie es tun. Das hängt von der Anwesenheit eines geeigneten Receptors ab, der den Reiz als adäquaten Reiz aufnehmen und eine Auslösung des Erfolges veranlassen kann. Die im Obenstehenden dargelegten Analogien können daher nicht als empirische Beweise für die Oligodynamie der tierischen Radioaktivität angesehen werden. Hierzu bedarf es direkter experimenteller Gründe.

---

[1]) Ergebn. d. Physiol. 4, 436, 1905.
[2]) Pflügers Arch. f. d. ges Physiol. 97, 33. 103.
[3]) Sitz. ber. kon. acad. v. wetensch. (Amsterdam), 28. I. 1905.
[4]) Physiol. review (2) 17, 384, 1923.

§ 2. Experimentelle Beweisführung.

Wenn ein Organ, es sei in situ gelassen oder aus dem Körper genommen, an Stelle von Blut mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt wird, aus welcher man das Kaliumsalz absichtlich fortgelassen hat, wird das Organ nach einiger Zeit seine Funktion aufgeben. Am bequemsten überzeugt man sich hiervon für Organe, die spontan rhythmische Bewegungen machen, wie das Herz, der Oesophagus, der Darm, der Uterus. Wenn man dann kurze Zeit, nachdem die Bewegungen aufgehört haben, die Ringerlösung ohne Kalium vertauscht mit einer, die eine zweckmässige Dosis Kaliumchlorid enthält, so kehren die automatischen Bewegungen nach einiger Zeit von selbst zurück. An Stelle von Kalium kann man jedoch auch jedes andere radioaktive Element nehmen, vorausgesetzt, dass die Menge so gewählt wird, dass ungefähr Corpusculoäquivalenz erreicht wird, d. h. dass durch die gewählte Dosis in der Lösung pro Sekunde ebensoviel Teilchen emittiert werden als in der ursprünglich gewählten Ringerschen Kaliumchloridlösung der Fall war.

Experimentiert man mit Organen von Kaltblütern, so ist es gleichgültig, welches radioaktive Element gewählt wird; Rubidium, Uranium, Thorium, Ionium, Radium, Emanation, alle sind gleich zweckmässig. Auch macht es nichts aus, ob man des Element in Ionenform verwendet oder in kolloidalem Zustand. Mit Organen von Warmblütern arbeitend wählt man am besten Uranium, weil die übrigen radioaktiven Elemente bei 37^0 C in Ringerschen Lösungen ziemlich rasch präcipitieren.

Die soeben aufgezählten radioaktiven Elemente haben indessen ausser ihren radioaktiven auch noch chemische Eigenschaften. Dadurch können Komplikationen entstehen, so dass zwar die Funktion zurückkehrt, sie jedoch auf die Dauer eine modifizierte Form annimmt. Am wenigsten bemerkt man hiervon in Rubidiumversuchen, aber in Versuchen, worin Uranium, Thorium, Ionium an die Stelle des Kaliums treten, sind bereits nach einer halben Stunde charakteristische Abweichungen nachweisbar, die nach einer Stunde für gewöhnlich sehr deutlich werden. Am Herzen ändert sich auch das elektrische Bild. Im Elektrokardiogramm wird der Abstand zwischen den R- und T-Gipfeln grösser, und es bildet sich ein breites, tiefes Tal zwischen den beiden Gipfeln.

Von den chemisch begründeten Komplikationen wird man am wenigsten gehindert, wenn Emanation als Vertreter des Kaliums fungiert, denn dieses Element besitzt keine chemische Affinität, obgleich es kolloidchemisch nicht gänzlich indifferent ist, wie aus seiner ungemein starken Adsorption sowohl an der Cocosnusskohle als an den tierischen Zellen hervorgeht.

Um die radioaktive Wirkung so viel wie möglich rein hervortreten zu lassen, wollen wir daher unsere Beweisführung am Aalherzen mit Sinuskanüle oder am Froschherzen mit Kroneckerkanüle näher erläutern.

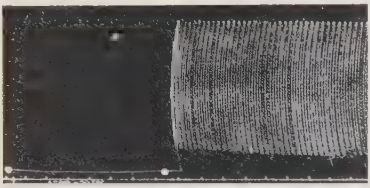


Abb. 1. Wiederherstellung der durch Kalium-Entziehung aufgehobenen Pulsationen durch Emanation. Erster weisser Punkt: $^1/_{100}$ Mikro-Curie pro Liter. Zweiter weisser Punkt: $^1/_3$ Mikro-Curie pro Liter. Suspendiertes Aalherz. Hebelvergrösserung 20 mal.

Die Dosis Emanation darf zwischen sehr auseinanderliegenden Grenzen wechseln. Als niedrigste Dosis kann $^1/_{300}$ Mikrocurie, als höchste etwa 4 Mikrocurie dienen. Allein hat man auf das gleichzeitig anwesende Calcium zu achten. In dieser Hinsicht m u s s nachfolgender Beziehung g e n ü g t w e r d e n[1]):

$$\text{Em} \cdot \text{Ca} = 2{,}5 \cdot 10^{-10},$$

wobei die Emanation in Curies pro Liter, das Calcium in Mols angegeben sind, mit einer Begrenzung für Emanation von $3{,}6 \cdot 10^{-9}$ Curie und für Calcium von $^1/_{20}$ mMol. Die optimale Dosierung, obgleich individuell sehr verschieden, befindet sich dichter bei der unteren als bei der oberen Grenze der Emanationswerte. Wir bilden hier einen Fall ab, wo am Aalherzen $^1/_{100}$ Mikrocurie ungenügend war, $^1/_3$ Mikrocurie sich vorzüglich bewährte. Beim ersten weissen Punkt wurden $^1/_{100}$, beim zweiten $^1/_3$ Mikrocurie gegeben. Die Wiederbelebung fand, wie fast im-

---

1) ZWAARDEMAKER, H., T. P. FEENSTRA und M. E. J. M. STEYNS. Emanatie en Calcium. Sitz. ber. kon. acad. v. wetensch. (Amsterdam), 29. III. 1924.

mer, plötzlich in voller Kraft statt und blieb lange Zeit unverändert bestehen. Betrachten wir $^{1}/_{50}$ Mikrocurie hier als eine optimale Dosis, so berechnet sich die Zahl der Teilchen, die pro Sekunde innerhalb eines Liters Durchströmungsflüssigkeit emittiert werden, weil 1 Curie Emanation pro Sekunde $3,4 . 10^{-10}$ Alphateilchen emittiert, für $^{1}/_{50}$ Mikrocurie zu 680 Teilchen.

Bringen wir ein solches Herz in Kalium-Ringerlösung, so ist, weil das Organ eine hohe Emanationsdosis erfordert, ebenfalls eine hohe Kaliumdose zu wählen.

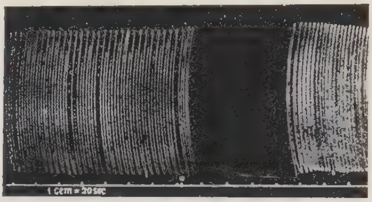


Abb. 2. Paradoxon Em ⟶ K. Links vom weissen Punkt Durchströmung mit Ringerlösung ohne Kalium, die $^{1}/_{3}$ Mikro-Curie an Emanation enthält; rechts vom weissen Punkt statt der Emanation 850 mg KCl. pro Liter Suspendiertes Froschherz.

Während eines solchen Überganges ereignet sich oft ein vorübergehender Stillstand, ein Vorgang, den ich früher als Paradoxon beschrieben habe, und dem man im Winter fast regelmässig begegnet, wenn man zwischen optimalen Dosen von radioaktiven Elementen verschiedener Zeichen wechselt. Während eines Überganges zwischen radioaktiven Elementen desselben

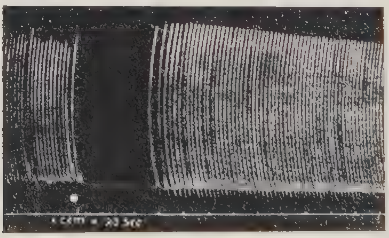


Abb. 3. Paradoxon K ⟶ Em. Links vom weissen Punkt Durchstömung mit einer Ringerlösung, die 850 KCl pro Liter enthält; rechts vom weissen Punkt statt des Kalium-Chlorids $^{1}/_{3}$ Mikro-Curie Emanation pro Liter. Suspendiertes Froschherz.

Zeichens geschieht niemals etwas ähnliches. Nun emittiert Emanation aus dem Kern seiner Atome Alphateilchen, die positiv elektrisch geladen sind, während Kalium negativ geladene Betateilchen aussendet. Wir bilden hier das Paradoxon ab.

Links pulsiert ein Froschherz mit Emanation. Beim weissen Punkt wird statt Emanation-Ringer eine Ringerlösung mit viel Kaliumchlorid zugelassen. Innerhalb 20 Sekunden stockt das Herz plötzlich in seinem Pulsschlag, um ihn 80 Sekunden später wieder aufzunehmen.

Wenn man von Kalium auf Emanation übergeht, wird genau dasselbe beoachtet.

Stellen wir einer optimalen Emanationslösung von $^1/_{50}$ Mikrocurie pro Liter eine optimale Kaliumlösung gegenüber, die 400 Milligramm Kaliumchlorid enthält, was sehr zweckmässig ist, so finden wir für die Kalium-Ringerlösung eine Emission innerhalb der Flüssigkeit von etwa 400 Teilchen pro Sekunde.

In anderen Fällen werden wir weniger finden, und es sind z. B. $^1/_{200}$ Millicurie und 100 Milligramm KCl bereits genügend. Dann finden wir für die Emanationslösung 170 Teilchen und für die Kalium-Ringerlösung 100 Teilchen pro Sekunde.

Wie verschieden diese Gegenüberstellungen radioaktiver Lösungen von Alpha- und Betacharakter auch ausfallen mögen, immer werden die Zahlen der Teilchen, die von den in der Lösung befindlichen radioaktiven Atomen emittiert werden, je zwei ungefähr von derselben Ordnung sein. Hiermit ist jedoch nicht gesagt, dass auch innerhalb des Gewebes dasselbe Verhältnis vorhanden sein muss. Im Gegenteil. Die Emanation wird ungemein stark an den Wänden der Lakunen des Herzens adsorbiert, wie u. a. aus der langen Zeit hervorgeht, die man braucht, um die adsorbierten Atome durch Durchströmung mit einer emanationsfreien Ringerlösung wieder zu entfernen. Machen wir eine Berechnung für die niedrigste Dosis, die überhaupt für Winterherzen möglich ist, so finden wir für $^1/_{300}$ Mikrocurie 113 Teilchen in der Flüssigkeit und für 100 Milligramm Kaliumchlorid 100 Teilchen, beide pro Sekunde und pro Liter.

Regeln wir die Durchströmung so, dass innerhalb einer Stunde ein Liter Ringerlösung passiert, so werden in der sich im Herzen befindlichen Flüssigkeit etwa 2 Emissionen pro Minute stattfinden, sowohl wenn Emanation als wenn Kalium genommen wird (Corpusculoäquivalenz in der Lösung). Fügen wir die ad-

sorbierten Atome hinzu, so wird die Anzahl Emissionen im Organ weit grösser. Nehmen wir an, um keine übertriebenen Vorstellungen zu wecken, dass es für Emanation 30 mal grösser wäre, was wahrscheinlich ist, weil wir für einen anderen Alphastrahler eine deutliche Adsorption experimentell haben dartun können, so bekämen wir im Emanationherzen 1 Explosion jede Sekunde. Im Kaliumfall haben wir auch absorbierte Ionen hinzuzunehmen und ferner noch die fixen Kaliumatome, die sich im Herzgewebe finden. Rechnen wir ausschliesslich mit letzteren, weil wir chemisch festgestelt haben, dass die Adsorption der Kaliumatome an den Wänden der Lakunen bedeutend geringer ist als die Adsorption der Emanationsatome. Die Froschherzen, womit wir experimentierten, waren ziemlich gross, etwa 200 Milligramm jedes. Nach KATZ enthält frisches Muskelgewebe des Frosches 0,3 % Kalium. Also war innerhalb der Zellen des Organs 0,6 Milligramm Kalium vorhanden. Nehmen wir für das adsorbierte Kalium ungefähr die gleiche Menge oder etwas weniger an, so hätten wir für Gewebskalium und adsorbiertes Kalium zusammen ungefähr 1 Milligramm oder eine Emission von 2 Teilchen pro Sekunde.

Die während den beiden Arten von Emission, der Alphaemission im Emanationsherzen und der Betaemission im Kaliumherzen, von den ausgeschleuderten Teilchen getragene Energiemenge ist keineswegs die gleiche.

In einem mit einer minimalen Menge Emanation pulsierenden Froschherzen ist diese Energie $1,10^{-5}$ Erg[1]), in einem mit geringer Menge Kalium pulsierenden Froschherzen ist sie $5,5 . 10^{-7}$ Erg. Im ersten Fall jedoch hat nach unserem empirischen Gesetz des physiologischen Radiumantagonismus die Radioaktivität der Emanation in ihrer Wirkung noch die Wirkung der Bioradioaktivität des Gewebskaliums zu überwinden, denn dieses ist während des Emanationsversuches grösstenteils in den Zellen zurückgelassen. Sicher wird der Emission eines Alphateilchens pro Sekunde auch eine Emission eines Betateilchens gegenübergestanden haben. Wir wissen jedoch aus unseren Durchströmungen mit Radium-Ringerlösung, wobei genau dasselbe stattfindet, dass dann die Alphaemanation die Hegemonie bekommt und ein

---

[1]) Jedes Alphateilchen trägt eine Energie von etwa $1,10^{-5}$ Erg.

solches Organ sich als ein Organ mit Alphaautomatismus benehmen wird [1]).

Die bis jetzt durchgeführten Berechnungen, wobei wir nur eine Annahme gemacht haben, nämlich die einer starken Adsorption der Emanationatome an den Wänden der Lakunen, ergeben also:

a) in einem mit minimaler Dosis Emanation pulsierenden Froschherzen die Emission *eines* Alphateilchens pro Sekunde (der freilich die Emission von ebenfalls einem Betateilchen aus den Gewebszellen gegenübergestellt ist);

b) in einem auf geringer Kaliumdosis pulsierenden Froschherzen die Emission *zweier* Betateilchen pro Sekunde.

Die die physiologische Situation beherrschende radioaktive Energie will ich im ersten Fall auf einen energetisch zwölfmal höheren Wert veranschlagen als die Energie im zweiten Fall. Zu wundern braucht der Unterschied uns nicht, denn die Alphastrahlung gibt einen inadäquaten Reiz ab, die Bestrahlung des Kaliums einen adäquaten.

Wenn wir eins unserer Froschherzen mit einer Noyonsschen Glykoselösung schlagen lassen, hierbei also den Elektrolytgehalt soviel wie möglich einschränken, so dass das Organ fast ausschliesslich auf die Ionen und Atome seines eigenen Gewebes angewiesen ist, so lässt sich die Menge der dann in Wirkung befindlichen Radioaktivität vollkommen exakt ohne jede nicht ganz begründete Voraussetzung angeben. In einem solchen Herzen befinden sich, angenommen dass es ursprünglich frisch 200 Milligramm gewogen hat, 0,4 (CLARK) oder 0,6 (KATZ) Milligr. K. Im Mittel wird sich also im Organ 1 Explosion pro Sekunde ereignet haben. Eine Explosion in einem der Trillionen Kaliumatome, die sich im Organ vorfinden, entspricht genau $2{,}75 \cdot 10^{-7}$ Erg an kinetischer Energie.

Ich werde wohl nicht fehlgehen, wenn ich diesen Energiebetrag als den mittleren Wert der Bioradioaktivität in einem Froschherzen und auch in einer der im Anfang besprochenen Wirkungssphären des Körpers eines Warmblüters annehme, immerhin als Mittelwert, denn die radioaktiven Explosionen erfolgen völlig regellos ohne feste Aufeinanderfolge oder Rangordnung.

---

[1]) Sitz. ber. kon. acad. v. wetensch. (Amsterdam), 27. X. 1917 (Eng. ed. 20, 777).

§ 3. Äussere Bestrahlung statt normaler innerer Bioradioaktivität.

Die gegenseitige Vertretung radioaktiver Elemente in physiologischen Systemen, vorausgesetzt, dass sie in ungefährer Corpusculoäquivalenz geschieht, ist in meinem Institut in so zahllosen Versuchen bei Kalt- und Warmblütern [1]) dargetan worden, dass meine Mitarbeiter und ich weder an den Tatsachen noch an der Deutung als radioaktive Vertretung zweifeln können. Es handelt sich hierbei um Mikroradioaktivität von genau bekanntem, oben berechnetem Wert. Die gleichen Wirkungen lassen sich daher aber auch durch Makroradioaktivität erreichen, wenn man sie von aussen her auf die Organe einwirken lässt. Dann braucht man Präparate von etwa 3 Milligramm in dünnem Glas oder Mika aufbewahrtem Radiumelement einfach neben das Organ gestellt oder Bestrahlung aus einer das Organ allseitig umgebenden Poloniumschicht. Strärkere, in Platin gefasste Präparate sind, soviel die beschränkte Erfahrung bis jetzt ausgewiesen hat, bei kurzen, etwa eine Stunde dauerenden Expositionen ohne wahrnehmbare physiologische Wirkung, und auch die Röntgenstrahlen haben vorläufig noch keinen positiven Erfolg gegeben, wahrscheinlich weil ich keine genügende Energie zu meiner Disposition hatte, um die erforderliche Menge ganz weicher sekundärer Strahlung zu bekommen. Auch das ultraviolette Licht, auch wenn es aus der Oberfläche kolloider Gels [2]) Elektronen freimachte, hat bis jetzt ausschliesslich negative Versuche gegeben.

Ich will mir erlauben, ein paar Beispiele der durch Bestrah-

---

[1]) Am Petromyzonherzen: J. B. Zwaardenmaker, Inaug.-Diss. Utrecht 1922. — Am Aalherzen: ibidem. — Am Frosch- und Krötenherzen: T. P. Feenstra, Onderzoekingen in het physiol. laborat. d. Utrecht. hoogeschool (5) 17, 137. — Am Schildkrötenherzen: J. B. Zwaardemaker, Inaug.-Diss. Utrecht 1922. — Am Kaninchenherzen: E. H. Jannink und T. P. Feenstra, Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1920, II, S. 1406. — Am Froschoesophagus: C. E. Benjamins, Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1921, II, S. 776; B. Bakker, Inaug.-Diss. Utrecht 1924. — Am Darm des Kaninchens, des Meerschweinchens, der Maus, der Katze: E. H. Jannink, Inaug.-Diss. Utrecht 1921. — Am Uterus von Maus, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen: H. de Raad, Inaug.-Diss. Utrecht 1922.

[2]) H. Zwaardemaker und F. Hogewind, Sitz. ber. kon. acad. v. wetensch. (Amsterdam), 22. II. 1919.

lung mit Radium und Polonium gewonnenen positiven Ergebnisse vorzuführen.

Die Abbildung gibt die Pulsationen eines Froschherzens (Kroneckerdurchströmung der Kammer), welches im Anfang eine Viertelstunde mit einer Ringerlösung, in der pro Liter 100 Milligramm Kaliumchlorid waren, pulsiert hat und dann, in Ringerlösung ohne Kalium übergeführt, innerhalb einer halben Stunde zur Ruhe gekommen ist. An dem, von einem weissen Punkte angegebenen Augenblick wird eine dünnwandige Glasperle, die 3,3

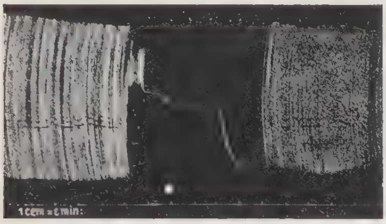


Abb. 4. Wiederherstellung der durch Kalium-Entziehung verloren gegangenen Pulsation durch Radiumstrahlung. Beim weissen Punkt wird 3,3 mg Radium unmittelbar neben das suspendierte Froschherz aufgestellt (in einem dünnwändigen gläsernen Kügelchen).

Milligramm Radiumelement enthält, neben das Herz gestellt, näher der Basis als der Spitze, 7 Minuten später lässt der Tonus nach, der sich unter dem Einfluss der Ringerduchströmung ohne Kalium entwickelt hatte, und wiederum 5 Minuten später erwacht die Automatie urplötzlich von neuem in voller Kraft.

Die Glasperle lässt bloss die Betastrahlen und die Gammastrahlen des Radiums durchtreten, und weil sie unmittelbar neben dem Organ aufgestellt ist, werden die Strahlen das Herz in allen seinen Teilen durchqueren. Wir haben die Energie, die in dieser Weise durch das Herz hindurchgegangen ist, bevor die Pulsationen sich wieder herstellten, auf $^1/_5$ Stunde mal 3,3 Milligramm Ra = 0,66 Milligrammstunde zu schätzen. Ein sehr kleiner Teil derselben ist von den Zellen absorbiert worden, und diesem ist es zu verdanken, dass das permanent kaliumfrei durchströmte Herz seine Automatie wieder aufgenommen hat. Wahrscheinlich kommen wir dann ein zweitesmal in die Grössenordnung der Mikroradioaktivität.

Ein zweites Beispiel entnehmen wir folgendem Fall. Im Anfang

wurde wieder mit Ringerlösung durchströmt, der 100 Milligramm Kaliumchlorid zugesetzt war. Beim ersten weissen Punkt wurde das Froschherz auf Ringerlösung ohne Kalium übergeführt. Bald kamen die Pulsationen zur Ruhe. Beim zweiten weissen Punkt wurde mit Bestrahlung angefangen. Es entwickelt sich etwas Tonus. Acht Minuten später kehrt die Automatie zurück, aber bloss für 6 Minuten. Dann ist offenbar zuviel gegeben, denn kurze

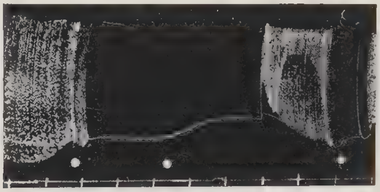


Abb. 5. Radiumbestrahlung. Erster weisser Punkt Kaliumentziehung. Zweiter weisser Punkt Bestrahlung. Dritter weisser Punkt Entfernung des Radiums.

Zeit nach Entfernung des Präparates erscheinen die verschwundenen Pulsationen von neuem. Hier genügte $^1/_8$ Stunde oder $^1/_3$. 3,3 Milligramm Ra = 0,41 Milligrammstunde an Strahlungsenergie, während $^1/_2$. 3,3 Milligramm Ra = 0,82 Milligrammstunde Überbestrahlung ergab.

Abb. 6. Poloniumbestrahlung angefangen nachdem das Herz während einer Stunde stillgestanden hat. Unter permanenter Durchströmung mit Ringerlösung ohne Kalium, kommt ein suspendiertes Froschherz erst zur Ruhe; dann erwacht es durch allseitige Bestrahlung (bei P anfangend); schliesslich kommt es aufs neue zur Ruhe nach Wegnahme des Poloniums (bei P —).

Wenn statt einer Betastrahlung eine reine Alphastrahlung benützt wird, hat man noch grössere Energiemengen zuzuführen, um den gleichen Erfolg wie bisher zu bekommen.

An der linken Seite der Abbildung, die auf einen berussten

Zylinder aufgenommen wurde, der sich in 12 Stunden einmal herumdreht, sind einige Pulsationen verzeichnet, die noch bei einer Durchströmung mit Ringerlösung ohne Kalium stattfinden. Nachdem die Zusammenziehungen der Kammer aufgehört haben, wird die gleiche Durchströmung noch mehr als eine Stunde fortgesetzt und dann, mit kaliumfreier Durchströmung fortfahrend, das Herz allseitig von Kupferblech, auf welchem Polonium niedergeschlagen ist, umgeben. Wie die Scintillationen ausweisen, ist das Organ einem wahren Regen von Alphapartikelchen ausgesetzt. Wie wir uns überzeugten, dringen einige Partikelchen auch durch dünne Schichten des Gewebes hindurch, aber tief werden sie nicht eindringen. Inzwischen geht die Durchströmung mit Ringerlösung ohne Kalium unausgesetzt fort. Nachdem eine halbe Stunde bestrahlt worden ist, kehrt die Automatie zurück. Nach weiteren anderthalb Stunden wird das Polonium fortgenommen, und das Herz kommt in wenigen Minuten zur Ruhe. Offenbar reichte die Strahlungsenergie kaum

Abb. 7. Poloniumbestrahlung, nachdem das Herz 2 Stunden stillgestanden hat.

aus, um die Pulsationen im Gang zu halten. Andererseits überschritt sie die optimale Dosis auch nicht so, dass Überstrahlung eintreten konnte. Dem danken wir es, dass die spontane Pulsreihe eine so lange Zeit, anderhalb Stunden, anhalten konnte.

Der vitale Zustand des Herzens ist in dieser Hinsicht jedoch ebenfalls von Bedeutung.

Dieses ergibt sich aus unserer letzten Abbildung. Links kommt das Froschherz auf Kroneckerkanüle, das wieder permanent von Ringerlösung ohne Kalium durchströmt wird, zur Ruhe. Die Registrierung findet auf einem berussten Zylinder, der sich in 24 Stunden einmal herumdreht, statt. Wir lassen den Stillstand durch Kaliumentziehung volle 2 Stunden andauern und umgeben dann das Herz allseitig mit Poloniumbestrahlung.

Nach etwa einer halben Stunde kehren die Pulsationen spontan zurück, aber sind schliesslich so kraftlos, dass sie nicht mehr imstande sind, die Hebungen im Russ zu verzeichnen.

Als wir versuchten, den Stillstand durch Kaliumentziehung drei Stunden andauern zu lassen, bevor wir zur Bestrahlung schritten, ist jede Spur von Wiederbelebung ausgeblieben. Offenbar sind die Zellen des Organs durch das Auswaschen mit Ringerlösung ohne Kalium dann zu sehr denaturiert worden, um auf erneuten Zufuhr von Radioaktivität ansprechen zu können.

§ 4. Schluss.

Das Ergebnis unserer energetischen Umschau ist, dass die Radioaktivität eine oligodynamische Vorbedingung zur bestimmten Lebensäusserungen ist.

Die normale Bioradioaktivität ist in jeder sekundlichen Wirkungssphäre von der Ordnung eines Mikroergs pro Sekunde. Als eine sekundliche Wirkungssphäre betrachte ich hier einen begrenzten Gewebsteil, in welchem schätzungsweise 8 Trillionen Kaliumatome vorhanden sind, denn in diesem Fall wird in einer solchen sekundlichen Wirkungssphäre jede Sekunde eine Explosion stattfinden. Selbstverständlich ist die Grösse dieser sekundlichen Wirkungssphären in den verschiedenen Geweben sehr ungleich. Im Herzen wird sie auf etwa $^1/_5$ Kubikzentimeter veranschlägt werden müssen. Hierin findet sich ± ½ Milligramm Kalium (weil 1 Gramm $^1/_{62}$ Quadrillion Atome umfasst, wird dies auf 8 Trillionen Kaliumatome pro Wirkungssphäre herauskommen). Im Mittel sendet jede Sekunde eins der 8 Trillionen Atome ein Betateilchen aus.

Innerhalb eines menschlichen Herzens von 300 Gramm können wir also 1500 solcher sekundlichen Wirkungssphären annehmen; es werden in jeder Sekunde 1500 Betateilchen emittiert. Die normale Bioradioaktivität des menschlichen Herzens wird also auf $1500 \,.\, 2{,}75 \,.\, 10^{-7} = 4{,}1 \,.\, 10^{-4}$ Erg zu berechnen sein.

Aber nicht nur die Automatie des Herzens wird von der Bioradioaktivität kontrolliert, auch die automatischen Bewegungen der Speiseröhre und mancher anderen autonomen Organe. Wahrscheinlich können auch die Synapsen ihre Funktionen nicht ohne die Mithilfe der Bioradioaktivität vollziehen. Wenn

man sich die Mühe gibt, auch für diese Fälle die Ausdehnung der sekundlichen Wirkungssphären zu berechnen, wird sich auch hierfür der Wert der sie beherrschenden Bioradioaktivität ohne weiteres ergeben.

Zusammenfassung.

1. Die Bioradioaktivität wird im normalen Leben vom Kalium getragen.
2. Im Experiment kann sie durch jede andere Radioaktivität ersetzt werden, vorausgesetzt, dass in der Dosierung Corpusculoäquivalenz mit der Norm beobachtet wird.
3. Die Bioradioaktivität ist ein oligodynamischer Faktor, dessen Energiewert in der Norm pro Sekunde von der Ordnung eines Mikroergs ist, in jeder Wirkungssphäre, die 8 Trillionen Kaliumatome enthält.
4. Die artifiziellen Vertreter wirken viel unökonomischer. Bei den äusseren Bestrahlungen hat man sogar statt einer Mikro- eine Makroradioaktivität von der Ordnung einer Milligrammstunde zu nehmen.
5. Um physiologische Effekte zu erhalten, hat man zur äusseren Bestrahlung eine weiche Strahlung zu verwenden, die im Gewebe genügend absorbiert wird.
6. Das Zeichen der von der Strahlung getragenen elektrischen Ladung ist gleichgültig, wenn eine Strahlung bestimmter Art für sich allein genommen wird.
7. Die physiologischen Systeme, für welche die Bioradioaktivität eine der Vorbedingungen ist, gehören, soweit die Erfahrung bis jetzt reicht, zu den Automatismen und zu den Synapswirkungen.

KORPUSKULOÄQUIVALENZ ODER ENERGETISCHE GLEICHHEIT IN DER RADIUMBIOLOGIE [1]).

VON

H. ZWAARDEMAKER.

Seit 1916 hat sich im Utrechter Physiologischen Institut die Tatsache ergeben, dass in manchen Organen das obligate Element Kalium durch alle anderen radioaktiven Elemente ersetzt werden kann, ohne dass deswegen die Funktion in ihren wesentlichen Zügen Abbruch erleidet. Ich möchte dies „wesentlich" betonen, denn alle stellvertretenden Elemente besitzen ausser ihrer Radioaktivität auch noch chemische Eigenschaften, die ebenfalls zutage treten [2]).

Es kann uns daher nicht wundern, dass, obgleich die Funktion nach vollzogenem Ersatz fortdauert, dennoch Eigentümlichkeiten wahrnehmbar werden, welche die neue Funktion von der ursprünglichen unterscheidbar machen. Der Erfahrene kann mit ihrer Hilfe leicht feststellen, ob in einem ihm gezeigten, isoliert weiter funktionierenden Organ das Kalium von Uranium, von Thorium oder von Emanation, um vorläufig nur diese drei zu nennen, ersetzt worden ist [3]).

Ich möchte erst einige Beispiele solcher Vertretungen vorführen, um anschliessend zu versuchen, die im Titel genannte, unseren Jubilar gewiss interessierende allgemeine theoretische Frage näher zu erläutern.

Die typische experimentelle Methode, um zur Vertretung zu gelangen ist die, erst das Gewebskalium möglichst zu entfernen und nachher das neue Element in das System einzuführen. Die Kaliumentziehung darf dabei jedoch nicht zu lange, nicht mehr

[1]) H. Griesbach's Festschrift, Giessen 1925, p. 131.

[2]) H. Zwaardemaker, K. Akad. v. Wetensch. Amsterdam Proc. Vol. 19, p. 633, 1043; Vol. 20, p. 668.

[3]) Hinsichtlich dieser Unterschiede vorzeigender Abbildungen vgl. man: H. Zwaardemaker, Arch. int. de Physiol. Vol. 18, p. 282, Skand. Arch. f. Physiologie Bd. 43, p. 287, J. of Pharmacol. and exp. Therap. Vol. 21, p. 151, Qu. J. of exp. Phys. Vol. 14 p. 339.

als eine Stunde fortgesetzt werden, denn ohne eine genügende Menge Bioradioaktivität und ohne eine genügende Menge der Substanz des Kaliums leiden alle Organe erfahrungsgemäss ziemlich stark. In unseren Beispiele wollen wir deswegen, weil wir schon oft Erholungen nach Entziehungsstillständen publiziert haben und jetzt die Vertretung an möglichst normal gebliebenen Organen zeigen möchten, die vorhergehende Kaliumentziehung diesmal völlig unterlassen und unmittelbar, nachdem wir das Organ mit gewöhnlicher normal zusammengesetzter Ringerlösung haben funktionieren lassen, demselben die modifizierten Ringerlösungen zuführen.

Der Gang des Versuchs ist folgender: [1])

Zuerst wird der isolierten Herzkammer mittels einer Doppelwegkanüle nach Kronecker eine gewöhnliche kaliumhaltige Ringersche Flüssigkeit zugeführt und, wenn die Durchströmung während einer Viertelstunde unter kräftiger Pulsierung angedauert hat, ohne Unterbrechung des Stromes eine modifizierte Ringerlösung mit stellvertretenden radioaktivem Element zugeleitet. Alle übrigen Versuchsbedingungen: die Temperatur, der hydrostatische Druck, der osmotische Druck, der H-Wert, gegenüber Neutrarot gemessen, die Kalziummenge usw. bleiben absolut konstant. Bei richtig getroffener Konzentration zeigen sich dann nur zwei Möglichkeiten. Entweder die Funktion geht ungestört weiter (im Sommer gewöhnlich der Fall oder es findet eine kurze Unterbrechung der Pulsationen statt, im Winter oft sich darbietend) [2]).

Unter den Eigenschaften der Automatie ist die periodische Zeit die wichtigste. Sie hängt, unter übrigens gleichen Umständen, von der Konzentration des radioaktiven Elements ab. Bei richtiger Wahl der Konzentrationen lässt sich leicht feststellen, dass die perodische Zeit die gleiche bleibt. Auch das Elektrogramm zeigt das gleiche Bild, wenigstens in der ersten Viertelstunde, denn später wird es durch die chemischen Nebenwirkungen mitbestimmt [3]).

Absichtlich haben wir hauptsächlich Übergänge ohne para-

---

[1]) Für die Abbildungen sehe das original.

[2]) Vgl. u. a. J. B. Zwaardemaker Inaug. Diss. 1922, p. 55. H. Zwaardemaker, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 43, p. 287.

[3]) H. Zwaardemaker, J. of Physiol. Vol. 55. p. 33. 1921. — H. Zwaardemaker. Klin. Wochenschr. Bd. 1. S. 594. 1922.

doxalen Stillstand gewählt und bloss, wo das Kalium von physikalisch kleinen Massen vertreten wird oder zuvor vertreten worden ist, auch solche mit paradoxalem Stillstand vorgeführt, weil wir, um nicht zu ausführlich zu werden, die Gedanken nicht von der Vertretung als solche ablenken wollen. Die paradoxalen Stillstände sind übrigens für unser Thema nicht von besonderem Interesse, da sie an und für sich nicht beweiskräftig sind für den hier nicht weiter zu eröternden radio-physiologischen Antagonismus. Wirklich Evidenz in dieser Hinsicht können erst die von uns früher beschriebenen Gleichgewichte bringen [1]). Über Wiederbelebungen nach völligem Stillstand durch Entziehung von Kalium oder durch Entziehung von Radioaktivität vergleiche man meine früheren Schriften.

Im vorhergehenden ist schon oft von geeigneter Dosierung des radioaktiven Elements in der modifizierten Ringerschen Lösung die Rede gewesen. Ich halte folgende für die empfehlenswertesten:

(in Milligr. pro Liter modifizierten Ringerschen Flüssigkeit:)

im Winter		im Sommer
53	Kalium	20
105	Rubidium	34
24	Thorium	5
12	Uranium	2 . 4
1	Ionium	—
3 . 10^{-6}	Radium	0 . 5 . 10^{-6}
1/100 Mikrokurie	Emanation	1/300 Mikrokurie [2])

Von den meisten radioaktiven Elementen ist bekannt, wieviel Teilchen (Alpha- oder Beta-) sekundlich pro Gramm des Elements emittiert werden. Also können wir auch die Zahl der von unseren Dosen abgesandten Teilchen feststellen. Hierzu ist die folgende Tabelle dienlich.

Anzahl emittierter Teilchen pro Gramm und pro Sekunde.

Kalium [3])	2000	(Beta-Teilchen).
Thorium [4])	4500	(Alphateilchen, neben Betateilchen, wenn das Transformationsprodukt Mesothorium vorhanden ist.

---

[1]) Vgl. H. Zwaardemaker, Erg. d. Physiologie Bd. 19, S. 377. 1921.

[2]) Das Gewicht einer Kurie entspricht 6 . 10^{-6} Gramm. St. Meyer u. v. Schwendler, Radioaktivität. Leipzig 1916, p. 325.

[3]) Lazarus, P. Hdb. Radiumbiologie u. Therapie. Wiesbaden 1913, p. 264.

[4]) Rutherford in Marx' Hdb. der Radiologie p. 495.

Uranium [1])	$2.37.10^4$	(Alphateilchen, neben Betateilchen, wenn das Transformationsprodukt Uranium X vorhanden ist.
Radium [2])	$3.4.10^{10}$	(Alphateilchen neben einer gleichen Zahl Betateilchen und einer Unmenge weiterer Alpha- und Betateilchen, wenn Transformationsprodukte vorhanden sind).
Emanation [3])	$5.7.10^{15}$	(Alphateilchen einer Radiumlösung durch Evakuation frisch entnomen).

Multiplizieren wir jetzt die Zahlen der beiden vorhergehenden Tabellen, so bekommen wir, z. B. für die Winterversuche, Zahlen von nahezu derselben Ordnung.

Zahl der in den modifizierten Ringerlösungen pro Liter und pro Sek. emittierten Teilchen [4]).

$$53 . 10^{-3} . 2000 = 106$$
$$24 . 10^{-3} . 4500 = 108$$
$$12 . 10^{-3} . \quad 2 . 37 . 10^{4} = 284$$
$$3 . 10^{-9} . \quad 3 . 4 . 10^{10} = 102$$
$$6 . 10^{-14} . \quad 5 . 7 . 10^{15} = 342$$

Wenn man sich überlegt, dass die Urandosis wahrscheinlich etwas zu hoch gegriffen ist (sehr oft kommt man mit weniger aus) und die Emanation technisch niemals ohne Verlust in der Ringerlösung aufgenommen wird, so steht es uns frei, die Zahlen der letzten Spalte unserer kleinen Tabelle als sich einander überraschend naheliegend zu betrachten, obgleich sie aus weit divergierenden Faktoren gewonnen sind. Das wäre, wenn auch weniger günstig, nicht anders gewesen, wenn wir statt der Winterdosen die Sommerdosen genommen hätten. Ein Bedenken kann zwar geäussert werden, weil wir die Betateilchen vernachlässigt haben, die wahrcheinlich in nicht abschätzbarer Menge neben den Alphateilchen emittiert worden sind. Alpha- und Betateilchen zusammen genommen werden also für Thorium und Uranium (weil in diesen Fällen sich neben dem reinen Element wahrscheinlich Transformationsprodukte in der Lösung befunden haben) sowie für Radium (weil das Radium zu gleicher Zeit Alpha- und ein Betateilchen aussendet) in grösserer Anzahl vorhanden gewesen sein als hier angegeben. Aber anderseits haben wir zu beachten, dass eine nicht

---

1) Rutherford in Marx' Hdb. der Radiologie p. 524.
2) Rutherford in Marx' Hdb. der Radiologie p. 117.
3) St. Mayer, E. v. Schwendler, Radioaktivität p. 325.
4) Ionium ist nicht aufgenommen, weil es zu rasch in der Ringerlösung präzipitiert, um eine genaue Dosierung der Lösung zu erlauben.

genau bekannte Menge der Atome in unlösliche, nicht an den Zellen haftende Form übergegangen ist, was wegen dem Fehlen einer Anhäufung durch Adsorption eine geringere physiologische Wirkung bedeutet. Dann spielt noch der physiologische Radioantagonismus hinein. Obgleich alle diese Umstände sich nicht genau abwägen lassen, gehen wir wahrscheinlich nicht fehl, wenn wir auf Grund des geschilderten Zusammentreffens des aus stark auseinandergehenden Werten entstandenen Produkte in den benützten Flüssigkeiten ungefähre Korpuskuloäquivalenz annehmen. Nach Gewicht genommen divergieren die pro Liter verwendeten Dosen enorm, bald millionenfach, nach der Zahl der pro Liter Ringerlösung emittierten Teilchen beurteilt, sind sie, wenn auch nicht gleich, dennoch von derselben Ordnung, höchstens dreifach verschieden.

Jedes dieser Teilchen ist im Momente seiner Aussendung aus dem Kern des Atoms der Träger eines Quantums kinetischer Energie. Diese Menge ist für die verschiedene Art der Teilchen von divergenter Grössenordnung. Das Betateilchen des Kaliums vergegenwärtigt eine Energie von etwa 1/4 Mikroerg., das Alphateilchen eines stellvertretenden Elements eine Energie von 6,4 bis zu 10 Mikroerg. Wenn also unsere modifizierten Ringerschen Flüssigkeiten Korpuskuloäquivalenz darbieten eine Energieäquivalenz geht ihnen gewiss ab. Jedoch hat diese Betrachtung bloss für die Flüssigkeiten Geltung. Im Organ kann es sehr wohl anders sein. Ein Froschherz mittlerer Grösse enthält 0,2 mgr Kalium. Wir dürfen daher annehmen, dass bereits aus diesem Grunde durchschnittlich jede zweite oder dritte Sekunde an irgendeiner Stelle im Herzmuskel des Frosches ein Betateilchen emittiert wird! Rechnen wir noch die Kaliumionen hinzu, welche im Experiment aus der normalen Ringerschen Flüssigkeit, normaliter aus dem Blut herkünftig, sich den Zellen anheften, so ist es wahrscheinlich, dass das Ereignis der Emission eines Teilchens öfters, vielleicht durchschnittlich einmal pro Sekunde zutrifft.

Rubidium verhält sich, weil es ins Innere der Zellen eindringen kann, wie das Kalium; aber für die alphastrahlenden Vertreter liegt die Sache anders. Diese bleiben an der Oberfläche der Zellen und heften sich dort, wie aus einer Versuchsreihe von H. ZEEHUISEN und W. E. RINGER hervorght, besonders reichlich an. Wenn man 10 Froschherzen, die, um von einem Teil ihres Kaliums befreit zu werden, mehrere Stunden hintereinander auf einer uranhaltenden, kaliumfreien Ringerschen Lösung pulsiert

haben, einäschert und nachher in einer Ionisationskammer mit empfindlichen Quadrantelektrometer auf ihre Strahlung untersucht, so zeigt sich eine recht bedeutende Alphastrahlung. Es ist nicht unmöglich, dass die Frequenz der Emissionen im Organ eine durchschnittliche Zeitordnung wie im Kaliumfall besitzt.

Es fragt sich nun, sollen wir die Gleichheit der Emissionenzahl oder die energetische Gleichheit in den Vordergrund stellen? Zum ersteren sind wir geneigt, wenn wir annehmen, dass der Zustand im Organ eine treue Abspieglung ist von jenem in der Flüssigkeit, zum letzteren, wenn wir uns Flüssigkeit und Organzustand bis zu gewissem Grade unter sich unabhängig denken. Beides ist möglich. Erlaubt uns vielleicht irgendeine plausible Theorie eine Wahl zu treffen?

Die Äquiradioaktivität, sei sie Korpuskuloäquivalenz oder Energie-äquivalenz, lässt sich in den verschiedensten Weisen deuten. Wir wollen die Hypothesen, die sich darbieten, der Reihe nach aufführen.

1. M e c h a n i s c h e H y p o t h e s e. Wenn man sich die biologische Wirkung der Radioaktivität ballistisch vorstellt, drängt sich uns die Analogie auf zwischen der Reizwirkung eines in die Muskelmasse irgendwo einfallenden Teilchens und der künstlichen Berührung mit einer Sonde von irgendeinem willkürlichen Punkt des Herzens. Beide veranlassen eine sich überall hin verbreitende Zusammenziehung, vorausgesetzt dass sie ausserhalb des refraktären Stadiums eintreffen. Die $^1/_4$ Mikroerg. eines Betateilchens, die 6—10 Mikroerg. eines Alphateilchens, und der einige Erg. betragende Impuls eines fallenden Quecksilbertröpfchens, zeigen dabei denselben Erfolg. Dieser Erfolg ist eine solitäre Systole, wenn bloss Exzitabilität, eine Gruppe oder kurze Zeit anhaltende Automatie, wenn ausserdem latente Automatie vorhanden ist. Die Analogie ist bestechend, aber sie erkärt nicht das Einander-Entgegenwirken, wenn Alpha- und Betastrahlung ungefähr gleichzeitig angewendet werden.

2. K o l l o i d-c h e m i s c h e H y p o t h e s e. Denkt man sich eine Strahlung, z. B. eine Alpha-, Beta-, Gamma- oder Röntgenstrahlung, eine Eiweisskondensation zustande bringend, so liesse sich eine solche vielleicht in den Grenzschichten der Muskelzellen lokalisierte Kondensation, normaliter seitens der Kaliumradioaktivität unter artifiziellen Bedingungen von der sie vertreten-

den Strahlung abhängig, als die Bedingung jener eng umschriebenen Permeabilität, der Grenzschichten betrachten, welche für die normale Funktion bestimmend ist.

3. Chemische Hypothese. Es ist möglich, sich vorzustellen, dass unter dem Einfluss irgendeiner Strahlung gewisse Substanzen in den Organen frei werden oder neu entstehen. Sicher wird in manchen Zellen Kalium frei gemacht, aber auch reizende Stoffe könnten sich bilden. Wenn diese Stoffe fortwährend neugebildet und rasch wegdiffundierend gedacht werden, wäre hiermit ein Funktionieren während genügender Strahlung und Ruheeintritt bei ungenügender Strahlung befriedigend erklärt. Besser als die beiden vorigen Hypothesen vermag diese Vorstellung sogar den radiophysiologischen Antagonismus zu erklären. Man hätte dann durch Alpha- und Betastrahlung die Bildung zwei verschiedener Reizstoffe anzunehmen, z. B. eine rechts- und eine linkssdrehende, deren Wirkungen sich gegenseitig aufheben. Eine energetische Äquivalenz wäre, wie mir scheint, leichter mit einer solchen chemischen Hypothese in Übereinstimmung zu bringen als die für die Flüssigkeiten empirisch gefundene Korpuskuloäquivalenz.

4. Katalyse-Hypothese. Manchmal schreibt man den radioaktiven Strahlungen katalytische Wirkungen zu, und es wäre möglich, in der normalen Bioradioaktivität und in den sie ersetzenden Strahlungen solche Katalysatoren zu sehen. Wenn man annehmen dürfte, dass viele Energie eine negative, wenige Energie eine positive Katalyse hervorriefe, wäre auch der Antagonismus erklärt, aber unverständlich würde zu gleicher Zeit die vollkommene Ähnlichkeit der beiden Automatien werden. Bloss sehr gekünstelte Hilfshypothesen sind imstande, diese Schwierigkeit zu überbrücken.

5. Physiologische Hypothese. Am meisten verspricht noch ein Erklärungsversuch in physiologischer Richtung, wobei ein Zusammenhang mit der Ladung der Teilchen gesucht wird. Die Möglichkeit, dass die Emission eines Alphateilchens mit einem Katelektrotonus und die Emission eines Betateilchens mit einem Anelektrotonus einhergeht, ist nicht ausgeschlossen. Die Rezeptoren in den Muskelzellen hätten dann sowohl auf das Entstehen eines Katelektrotonus als auf das Verschwinden eines Anelektrotonus mit einer Erregung zu antworten. Weil überall im Herzen die Wirkung der mit grosser Geschwindigkeit fort-

schreitenden Teilchen verbreitet ist, hängt es von der Empfindlichkeit und dem augenblicklichen Zustand der verschiedenen Muskelzellen ab, welcher Rezeptor den Reiz aufnimmt. Im allgemeinen wird es der Rezeptor der „Pacemaker"-Zelle sein, wenn diese sich im nichtrefraktären Stadium befindet. Von hieraus pflanzt sich die Erregung durch die ganze Muskelmasse fort. Mit Korpuskuloäquivalenz und Energieäquivalenz ist die physiologische Hypothese gleich gut verträglich.

Kehren wir zurück zu unserem Ausgangspunkt. Die Bahn, welche die experimentelle Forschung einzuschlagen hat, findet sich durch obenstehende Überlegungen klar vorgezeichnet. Man wird zwischen Korpuskuloäquivalenz und Energieäquivalenz frei von aller Theorie zu entscheiden haben. Glücklicherweise ist das sehr wohl möglich, wenn man in geduldiger Arbeit die Intensität der Strahlung feststellt, welche die Aschen längerer Zeit in Pulsation gehaltener Herzen ergeben, einerlei ob sie Herzen entstammen, die einige Stunden auf Kalium, oder ob sie von Herzen herrühren, die einige Stunden auf Uran resp. Thorium oder Radium pulsiert haben. Auch die Art der Strahlung solcher Aschen lässt sich leicht feststellen. Die Kaliumstrahlung ist durchdringend und wird von einem dünnen Aluminium- oder Staniolblatt als Decke wenig gehindert, die Alphastrahlung der übrigen Elemente wird völlig absorbiert. Schon einige Bestimmungen liegen vor, welche sich immer auf die Aschen von zehn Herzen beziehen, die einige Stunden pulsierten. Eine solche Arbeit erfordert jedoch Monate. Es wird also noch ein langer Weg zu durchschreiten sein, bevor die Frage, die wir uns im Anfang stellten, in befriedigender Weise gelöst sein wird.

„THE BALANCE IN RADIO-PHYSIOLOGICAL EQUILIBRIA SHIFTED BY L. ADRENALIN TOWARDS THE ALPHA-SIDE, AND BY D. ADRENALIN TOWARDS THE BETA-SIDE."

BY

H. ZWAARDEMAKER [1].

The micro-radioactivity of animal tissues, which is of the order of the radio-activity of some medicinal springs, but is of totally different origin, depends almost exclusively on the presence of the element potassium in the cells. This potassium can be washed out, and if this is done, it appears that a number of functions are arrested, which can be restored again, when an amount of either potassium or another radioactive element is added, sufficient to render it approximately radio-equivalent to the previous radioactivity [2]. As substituting elements we found thus far: Rb, Th, U, Io, Ra, Em (Radon) [3].

When the microradioaktivities alluded to are combined in physical experiments, a summation of their actions takes place (ionisation, photographic effect), but when this takes place in a biological system, such a summation does not always occur. It then appears that two groups must be distinguished: the first group consisting of the elements K and Rb, which have the property of emitting chiefly alpha-rays. When an element of one group is taken up in the perfusing fluid that contains an element of the other group, their effects will counteract each other (physiological antagonism). In the latter case we may by carefully weighing the two actions approximate an equilibrium in which the function is suspended, just as it is arrested when the original potassium has been sufficiently washed out. Such an equilibrium we will call a radiophysiological equilibrium [4].

---

[1]) Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, 31 Oct. 1925.

[2]) These Proceedings 19, p. 633.

[3]) Erg. d. Physiol. Bd. 19, S. 326, (1921).

[4]) These Proceedings 19, p. 1043.

It stands to reason that a radiophysiological equilibrium may be disturbed by enlarging or lessening the quantity of one of the counterbalancing elements. The disturbance will, however, also occur, when the sensitivity of the organ is modified, and this modification is made different for alpha- and beta-rays. This can be effected by means of a sensitizer [1]).

Among the sensitizers one of the strongest is the natural l. adrenalin [2]), which being prepared in the cells of the medulla of the suprarenal capsule, is transmitted by blood to the organs. Special addition of this l. adrenalin to the perfusing liquid, which has brought an organ (generally the heart of a cold-blooded animal) to a radiophysiological equilibrium, restores the normal function. Experiments, conducted advisedly, proved this to be due to a shifting of the balance to the side of the alpha-element, which, owing to the sensitizer has obtained predominance. It has likewise been proved that the old equilibrium can be restored by superaddition of some more of the beta-element.

Considerations, which I need not go into here, induced me also to try the synthetic d. adrenalin. (The Farbestoff-fabrik, MEISTER, LUCIUS and BRUNING at Höchst kindly furnished a preparation of d. suprarenin). It was remarkable that in experiments on the hearts of frogs and eels in equilibria between 175 mgr KCl and 15 mgr Uranylnitrate, between 300 mgr KCl and 29 mgr Uranylnitrate, between 500 mgr KCl and 40 mgr Uranylnitrate, etc. d. adrenalin turned the radiophysiological balance towards the beta-element, so that a superaddition of *alpha*-element was required to return to the old equilibrium. The dosage of d. adrenalin required was 1 : 1000000 [3]). This was established in half a dozen cases. I purpose to continue my observations later on. For the present I have utilized the small supply of d. adrenalin (d. suprarenin) for observations of another character, in order to find an explanation for the remarkable phenomenon. This phenomenon is so very peculiar because thus far only a quantitative functional difference between l.- and d. suprarenin has

---

[1]) These Proceedings 20, p. 768. Sept. 29, 1917.
[2]) These Proceedings 23, p. 838. Sept. 25, 1920.
[3]) In order to return to the old equilibrium we used in the second equilibrium 10 mgr. Uranylnitrate, i.e. 25 % of the original amount. This is the minimal amount required for the shifting.

been brought to light. A qualitative difference in their behaviour I presume to have found here for the first time.

In addition this new experience may encourage us to penetrate more deeply into the process of sensibilization for corpuscular radiation, varying with alpha- and beta-radiation.

Meanwhile our preliminary experiments have borne out that the problem under consideration is extremely complicated. It can only be solved when we dispose of larger amounts of suprarenin. Such a larger amount is all the more necessary as it may very well be possible that the originally dextrorotatory preparation, which possesses great optic activity, might, if the solution is kept for some time, contain some of the far more active levorotatory adrenalin [1]), without our being able to observe this in the circumpolarisator on account of the discolouration. The complications thereby ensuing can only be unravelled when more synthetic chemicals are at our disposition.

[1]) F. M. Jaeger, Lect. on the principle of symmetry. Sec. ed. Amsterdam 1920, p. 232.

„ON THE TRANSITORY ARREST OF THE HEART'S ACTION". [1]

BY

H. ZWAARDEMAKER AND W. WITANOWSKI.

When the conditions under which the heart functionates are suddenly considerably altered, it often happens that the organ ceases to beat for some time and resumes its pulsations a few moments later. One receives an impression that the heart wants to accommodate itself before getting used to the new condition.

These transitory conditions have often been studied before, also with the isolated heart. NOYONS and LIBBRECHT [2]) were confronted with them during sudden changes of temperature; during a sudden change of pressure every researcher must have observed them; during a sudden change of osmotic pressure and of concentration of hydrogen-ions ODINOT [3]) noted them; during sudden changes of potassium-concentration in the circulating fluid they are quite common. (NOYONS, LIBBRECHT, BUSQUET) [4])

Lately we could establish them also with abrupt changes in the concentration of Na and Ca, and also in artifical systems with a change in the concentration of NH_4, Rb, Cs, UO_2, Th., so that it is safe to say that nearly all sudden changes are attended with transitory standstills.

Together with the visible movements the action-currents of the heart disappear in all these cases [5]).

Besides transitory standstills other transition phenomena can appear with abrupt quantitative transitions. (T, p, π PH, Conc. Na, Conc. K, Conc. Ca, Conc. Rb, Conc. Cs, Conc. NH_4. Conc. U. Conc. Th.). Among these we reckon, e. g., also the group-forma-

---

1) Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam 30 Jan. 1926.

2) Noyons and Libbrecht, Arch. internat. de Physiol. T. 16, p. 451.

3) Unpublished investigation in the Physiol. Lab. of Utrecht.

4) Only calcium forms an exception. See Mines, Arbeiter, etc.

5) An investigation by Steyns has lately cleared up the Ca-controversy.

tion appearing for some time in the pulsation instead of a transitory arrest. Sudden changes of force or relaxation have also been observed.

We purpose to discuss very briefly the significance of these transitionphenomena.

All of them have one characteristic in common: they are generated by an abrupt quantitative modification in a certain condition and they all have the peculiarity that they appear and disappear critically with extreme rapidity, with a latent period of half a min. We suspect, therefore, that we have to do here with a surface phenomenon, and we naturally feel inclined to correlate this with the so-called antagonisms, resp. pseudo-antagonisms of the ions. The ions of which this antagonism, resp. pseudo-antagonism has been established are Na, K, Ca. The numerical relations are represented schematically:

A. In the case of single antagonism by the fraction $\frac{\text{Na}+\text{K}}{\text{Ca}}$ = constant.

B. In the case of threefold antagonism or pseudo-antagonism by the triangle Na—K

\ /

Ca

Geometrically the triangle is the base of a pyramid, whose apex is located in the origin of coordinates of a three-dimensional system of coordinates Na, K, Ca. The base of the pyramid may be displaced in a direction parallel to itself, but a displacement in another direction is not consistent with normal functions.

It should not been imagined, however, that the relations in question $\frac{\text{Na}}{\text{Ca}}$ = constant, $\frac{\text{K}}{\text{Ca}}$ = constant, $\frac{\text{Na}}{\text{K}}$ = constant, must be kept invariable. On the constrary, in practice ample variation is admissible as well in J. LOEB'S classical researches as the most recent ones.

The antagonisms are most often correlated with softening or hardening of the surface layer (H. MEYER, SPIRO, HÖBER), the pseudo-antagonisms are ascribed to the necessity of maintaining a proper permeability (J. LOEB, H. J. HAMBURGER).

We shall not enter into a discussion of these explanations as

we prefer to say something about the phenomena as real facts, premising that we deal only with transition-phenomena that arise with abrupt transitions between the several conditions, in which the antagonism as well as the pseudo-antagonism of the ions, of themselves, are fairly well maintained, so that after some time, say for the space of 60 minutes, regular cardiac action is guaranteed.

A. Inotropies and tonotropies as transition- phenomena conforming to the fractional scheme.

For instance sudden changes of lifting-power are met with both in a positive and in a negative sense. They generally reveal themselves with a staircase. The latent period is short, yet in the cold-blooded heart it is mostly not shorter than some seconds.

A very frequent transition-phenomenon is a sudden tonotropy, sometimes in a positive, sometimes in a negative sense. This may be a staircase or a steep reaction. The latent period is longer, it may last several minutes.

From the occurrence of a staircase and from the rather long latent period we infer that the surface layer in which this occurs should not be looked for too close to the surface of the cell. Considering that in fraction $\frac{Na + K}{Ca}$ increase of the numerator brings on rapid relaxation, and increase of the denominator induces strengthening of the muscle, we localize this transition-phenomenon in the surface-layer of the fibrils, which is probably also the location of the elastic tonus (LANGELAAN, FEENSTRA).

A long series of other ions may also be included in the numerator of our fraction. In the series Li : Na : NH_4 : K we know the quantitative relation 1 : 3 : 12 : 120 (V. D. BOVENKAMP). Afterwards the series could still be prolonged via Rb to Cs. (SMITS). In the denominator Sr and Ba find a place beside Ca, but Be and Mg appeared to be inactive. Quite foreign ions, viz. U and Th can exert, together with calcium, an influence analogous to that of calcium, not, however, when the calcium is absent.

In the glucose heart of NOYONS [1] the denominator prevails

[1]) J. B. Zwaardemaker, Arch. néerl. de physiol. T. 8 p. 414, 1923.

over the numerator as far as tonus is concerned; as regards force the denominator is inferior to the numerator.

B. Chronotropies as transition-phenomenon conforming to the trianglescheme:

As already stated, the phenomena themselves admit of a division into three groups:

1⁰. transitory standstills;

2⁰. group-formations;

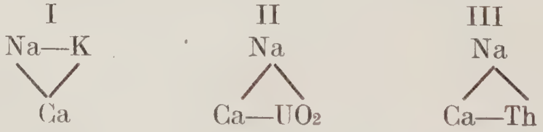
3⁰. transient increase of the frequency.

The latent period of these phenomena is very short, sometimes even no longer than a few seconds, in a coldblooded heart equal to the periodical time of one pulsation.

The duration is very variable, sometimes the standstil lasts only a few seconds, then again a few minutes up to 20. The group-formation manifests itself after 10 minutes or less, and perhaps persists for half an hour. The increase of the frequency has again a short latent period (1 min.) and continues only for 1, 2 to 5 minutes (J. B. **Zwaardemaker**)

The phenomena are closely allied, for not only can we let them come and go by the same contrivances, but they can also link up to each other, those with a short latent period, of course, coming first and later on those with a longer period.

Their character is exclusively chronotropic. For instance, instead of Na half the substance can be replaced by Li. The vertex of the triangle is then Li + Na. Partially K can be replaced by NH_4, also by Rb. The vertex is then NH_4 + K + Rb. In place of Ca Sr can be used. Entirely new triangles may also appear when we introduce the radioactive ions U or Th. Then the following schemata are obtained that are analogous inter se.



Meanwhile this time the transitions are no longer purely quantitative, as the radio-active elements K and U, when acting simultaneously (or all but separately) are, indeed, interchangeable, but when acting simultaneously (which they do of necessity in such transitions), the radio-physiological antagonism asserts itself. The transitions I $\rightleftarrows$ II, resp. I $\rightleftarrows$ III will, therefore,

acquire a quantitative and a qualitative character. The transitions I $\rightleftarrows$ III on the other hand are of a qualitative nature.

From what has been set forth here it appears, then, that the following phenomena reveal themselves:

1⁰. transition-phenomena of a quantitative origin conforming to the fraction scheme;

2⁰. transition-phenomena of a quantitative origin conforming to the triangle-scheme;

3⁰. transition-phenomena of a qualitative origin.

We must not omit to call attention to the following remarkable peculiarity:

Wheras the transition-phenomena sub 1 and 2 still show some difference in their mode of appearing (gradual development, resp. recession sub 1 sudden coming and going sub 2), not any outward difference is noticeable in the transition-phenomena sub 2 and 3. We there observe the same suddenness in appearing and disappearing, equal latent period (on an average 30 sec.) equal duration (on an average 1 or 2 minutes), mostly complete relaxation of the muscle during the standstill. Yet they originate in a different way. In the one case the standstill is brought about by the sudden modification in the quantity of a condition, in the other by a sudden modification in the nature of a condition (alpha-radiation, i.e. emission of positively charged, very large ions over against betaradiation, i.e. negatively charged, very small particles). True, there is no denying the fact that between alpha-, and beta-radiation there is besides a qualitative also a quantitative difference (e.g. in the amount of kinetic energy), but it would not do to attach value to this quantitative difference alone, for in doing so the difference in positive and negative charge would be eliminated, and the biological contrast between the two radiations (radio-physiological antagonism) would not be taken into account. The connection will be readily understood, however, when we examine the frequency of the occurrence of the standstills, i. e. when we compare e. g. a frequency with purely quantitative difference with the frequency of the standstills in case of a complex of quantitative difference and qualitative difference. The frequency of the standstills amounted, for purely quantitative, to 33 % of the expressly examined cases (VAN DISHOECK), over against 50 % when qualitative and quantitative differences were combined. Occasionally the two transitions will appear the

one after the other. The artificial Na Ca UO_2-system, and the equally artificial Na Ca Th-system have not yet been dealt with systematically. Provisionally we are impressed with the idea that in the main (not entirely) [1]) they are analogously related to the natural Na K Ca-system.

[1]) Not entirely, as there is no abrupt increase of frequency in Petromyzon on a sudden removal of the UO_2, resp. Th. from the circulating fluid. In fact also the abrupt transition-standstills and transition-groupings are less frequent in the artificial systems. Meantime there remains a possibility that owing to the slow diffusion of the UO_2- and Th.ions the transitions are not comparable.

NATRIUM UND HERZAUTOMATIE[1].

VON

W. R. WITANOWSKI.

J. LOEB und K. CATTEL[2]) haben 1915 einige bemerkenswerte Versuche veröffentlicht, aus welchen sie auf einen wesentlichen vorbereitenden Einfluss der Natriumsalze für die Permeabilität der Membranen, speziell was Kalium anbetrifft, schliessen. Ihre Versuche fanden an Fundulusembryonen statt und die Kaliumintoxikation des Herzens war ihr Indikator. Für mich wurde diese schöne Untersuchung die Veranlassung, ähnliche Erscheinungen auf einem ganz anderen Gebiet zu studieren, und zwar auf dem bisher dunklen Gebiet jener Übergangserscheinungen, die zuerst in dem Noyonsschen Institut in Löwen von LIBBRECHT beschrieben wurden. Wir wollen sie der Kürze halber mit dem Namen Libbrechtsche Paradoxen andeuten, dieses Wort Paradoxon einer anderen Übergangserscheinung entnehmend, die früher von H. ZWAARDEMAKER[4]) beim Wechsel der Ringerlösungen verschiedener Radioaktivität beobachtet wurde.

A. Paradoxon von Libbrecht.

Wenn ein Froschherz einige Zeit auf kaliumfreier Ringerlösung verbleibt ohne seine spontane Zusammenziehungen vorläufig einzustellen und plötzlich auf normale Ringerlösung übergegangen wird, zeigt sich in etwa 50 % der Fälle ein vorübergehender plötzlicher Stillstand von im Mittel 1 bis 2 Minuten Dauer. Die Erscheinung findet nach einer Latenzzeit von im

---

1) Plügers Archiv. Band 212. Blz. 726.

2) J. Loeb, Mc. K. Cattell, Journ. of biol. chem. Vol. 23, p. 41. 1915. Weitere Literaturangaben über den „allgemeinen Salzeffekt": A. v. Tschermak, Allgemeine Physiologie, Bd. 1, S. 563. 1924.

3) W. Libbrecht, Arch. internat. de physiol. 16, 448. 1921.

4) H. Zwaardemaker, K. Acad. Amsterdam 1917, Vol. 19, Nr. 8, p. 10.

Mittel 0,2 Minute statt und endigt ebenso abrupt als sie angefangen hat. Dieser Löwensche Versuch lässt sich auch umgekehrt führen. Hierzu veranstaltet man erst eine Funktionierung des Organs auf normale Ringerlösung und geht dann auf kaliumfreie Lösung über. Meistens pulsiert dann das Herz vorläufig ruhig weiter [1]). In etwa 30 % der Fälle ereignet sich kurz nach dem Übergang ein plötzlicher, kurz dauernder Stillstand. Die Latenzzeit der Erscheinung wird ungefähr die gleiche sein wie beim ursprünglichen Paradoxon von LIBBRECHT. Die Dauer ist jedoch gewöhnlich etwas kürzer. Der Stillstand endigt auch hier plötzlich.

Für beide Übergänge scheint mir die Regel zu gelten, dass die Latenzzeit um so kürzer ist, um so bedeutender die Verbesserung ist, welche der Übergang in der Frequenz zustande bringt, falls sie es tut. Wenn der Übergang von einer Abnahme der Frequenz begleitet ist, dauert die Latenzzeit immer sehr lange. Von Zeit zu Zeit veranlasst der Übergang statt eines Paradoxons eine vorübergehende Verlangsamung der Frequenz.

B. Beeinflussung des Libbrechtschen Paradoxons durch die Natriumkonzentration.

Falls das Organ beim Hervorrufen unserer Übergangserscheinung positive Erfolge ergibt, sind wir imstande, dieses Verhalten zum Verschwinden zu bringen durch Erniedrigung der Natrium-

Abb. 1. (Vers. 1). Einfluss der Na-Konzentration auf die Libbrechtschen Paradoxen. Bei 5, 7, 13 und 19 Paradoxen; Paradoxen fehlen bei 10 und 16, weil das NaCl bis 0,35% erniedrigt ist, 1, 3, 5, 7, 13, 19 Ringerlösung mit 0,65% NaCl; 2, 4, 6, 12, 18 dieselbe ohne Kalium. 8, 4 Übergang von 0,65 auf 0,3% NaCl; 11, 17 in entgegengesetzter Richtung. 9, 15 Ringer mit 0,35% NaCl ohne Kalium.

[1]) Bei Petromyzon (und seltener beim Frosch) kommt eine Zunahme der Frequenz zustande. Vgl. J. B. Zwaardemaker, Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. T. 8, p. 421 1923.

konzentration bis auf die Hälfte, also wenn wir von einer Normalkonzentration bis auf 0,3% oder 3,35% herabgehen.

Umgekehrt, wenn ursprünglich die Libbrechtschen Paradoxen fehlen, lassen sie sich oft durch Erhöhung der Natriumkonzentration hervorrufen. Es ist jedoch leichter, die vorhandenen Paradoxen zum Verschwinden zu bringen als, wenn fehlend, sie hervorzurufen. Im ganzen fielen von 13 Versuchen 12 positiv aus. In 4 dieser Versuche wurde der osmotische Druck mit Hilfe von Saccharose konstant gehalten.

Die Herzen pulsierten in den Monaten Oktober-Januar auf die Ringerlösung mit herabgesetzter NaCl-Menge meistens mehrere Stunden und boten ausser etwas abgenommener Pulsgrösse nichts Besonderes dar. In sämtlichen Versuchen wurden die Herzen mit Hilfe einer Kronecker-Kanüle durchspült in der Weise, dass meistens etwa die Hälfte des Atriums mit dem Ventrikel vereint blieb und mitpulsierte. Wir lassen zwei Versuchsprotokolle als Beispiele folgen.

Versuch 1. 24. XII. 25. (Vergleiche Abb. 1).

Lösung	Zeitverlauf Min.	Dauer der Durchspülung Min.	Beobachtungen
Ringer mit 0,65 proz. NaCl . .	1—42	42	**Einseitiges Paradoxon: kalilos ⟶ Kalium (150 mg p. L.), Abb. 1 — bei 3 tritt es nicht ein, bei 5 deutlich, bei 7 von längerer Dauer.**
„ „ **0,35 proz. NaCl und 3,4 proz. Saccharose**	42—58	16	**Paradoxon verschwunden (Abb. 1 bei 10).**
„ „ **0,65 proz. NaCl** .	58—79	21	**Einseitiges Paradoxon: kalilos ⟶ Kalium (Abb. 1 bei 13).**
„ „ **0,35 proz. NaCl und 3,4 proz. Saccharose**	79—49	15	**Paradoxon verschwunden (Abb. 1 bei 16).**
„ „ **0,65 proz. NaCl** . .	94—122	28	**Einseitiges Paradoxen: kalilos ⟶ Kalium (Abb. 1 bei 19).**

Die Übergangserscheinungen waren in diesem zweiten Versuch sofort durch Erniedrigung der Natriumkonzentration beseitigt; wenn jedoch die Konzentration des Natriumchlorids von 0,3 % oder 0,35 % wieder auf 0,65 % gebracht war, trat das Paradoxon dennoch nicht wieder auf; erst wenn ich die NaCl-Menge bis 0,9 % erhöht hatte, erhielt ich von neuem die paradoxalen Stillstände.

Versuch 2. 30. XI. 1925.

Lösung	Zeit-verlauf Min.	Dauer d. Durch-spülung Min.	Beobachtungen
Ringer mit 0,65 proz. NaCl	1—9	9	Bei Ubergängen: kalilos $\rightleftarrows$ Kalium beiderseitig vorübergehende Verlangsamung der Pulsfrequenz,
„ „ 0,3 proz. NaCl	9—18	9	Sofort Einfluss. Ubergänge ohne Störung.
„ „ 0,65 proz. NaCl	18—24	6	Noch kein Einfluss.
„ „ 0,9 proz. NaCl	24—48	24	Verlangsamung der Pulsfrequenz bei Ubergängen.
„ „ 0,9 proz. NaCl	48—69	21	Auftreten des Paradoxons: Kalium $\longrightarrow$ kalilos.
„ „ 0,9 proz. NaCl	69—85	16	Beiderseigtiges Paradoxon: Kalium $\rightleftarrows$ kalilos.
„ „ 0,65 proz. NaCl	85—95	10	Paradoxon von 0,9 proz. NaCl auf 0,65 proz.
„ „ 0,3 proz. NaCl	95—99	4	Paradoxon: kalilos $\longrightarrow$ Kalium verschwunden.
„ „ 0,3 proz. NaCl	99—109	10	Auch das Paradoxon: Kalium kalilos verschwunden.

C. Bedingungen, unter welchen das Libbrechtsche Paradoxon erscheint.

Zur Zustandebringung des Libbrechtschen Paradoxons ist nicht nur das Niveau des Natriumspiegels, sondern auch jenes des Kaliumsprungs wichtig. Wenn wir von kaliumloser Flüssigkeit ausgehen, bedarf man etwa einen Konzentrationswechsel von 100 mg Kaliumchlorid pro Liter; wenn man umgekehrt mit 100 mg Kaliumchlorid anfängt, braucht man um einen positiven Erfolg zu bekommen, einen Abfall bis Null. Unerwarteterweise stellt es sich oft heraus, dass, wenn man absichtlich rasch hintereinander (mit Intervallen von 6 bis 8 Minuten) wiederholte Paradoxen derselben Art hervorruft, der grössere Sprung nicht sicherer einen positiven Erfolg ergibt als der kleinere Sprung. Ich deute mir dieses Verhalten durch die Annahme einer Änderung der Grenzschichten der Zellen infolge der Vorgeschichte, wobei die früheren Kaliumherbeiführungen eine Nachwirkung ausüben.

Der Versuch 3 gibt von diesen Ereignissen Rechenschaft.

Versuch 3.

Lösung	Zeit-verlauf Min.	Dauer der Durch-spülung Min.	Beobachtungen.
Ringer mit 150 mg KCl	1—14	14	Automatie in Gruppen.
„ „ 250 mg KCl	14—66	52	Nach 2 Min. beginnt das Herz regelmässig zu pulsieren. Keine Paradoxen.
„ „ 125 mg KCl	66—96	30	Ubergänge: Kalium ⇆ kalilos beiderseitig Verlangs. der Pulsfrequenz.
„ „ 125 mg KCl	96—123	26	zuerst erscheint Paradoxon: kalilos ⟶ Kalium. Dann beiderseitig.
„ „ 200 mg KCl	123–163	40	Paradoxon; kalilos ⟶ Kalium verschwindet; in umgekehrter Richtung bleibt dasselbe, um nach 27—35 Min. von der 123. Min. ab auch zu verschwinden.

Bemerkenswert scheint mir hierbei, dass eine Vorbehandlung des Herzens mit einigermassen konzentrierten Kaliumdosen das Zustandekommen der Paradoxen von LIBBRECHT beeinträchtigt, im Gegensatz zur Vorbehandlung mit konzentrierten Natriumdosen, welche sie hervorruft. Dieser Gegensatz erinnert an einen analogen Gegensatz, der von LOEB und CATTELL bei ihren Fundulusembryonen aufgedeckt wurde.

D. Gruppen.

Wenn wir rasche Übergänge zwischen den verschieden konzentrierten Lösungen veranlassen, kommt es oft vor, dass bei Wechseln der Lösungen die Störung der Automatie statt einer einzigen Ruhepause von ein paar Minuten Dauer die Form von Gruppenbildung annimmt (vgl. Abb. 2, Versuch Nr. 4). Hier kommen 4 Paradoxen nacheinander vor beim Übergang von normaler Ringerlösung auf Ringer ohne Kalium (in der Abb. 2); später kehrt auf längere Zeit die Automatie zurück bis zu dem Augenblick, wo infolge der Ca-Wirkung der Stillstand des Herzens in Systole erfolgt.

In einem anderen Versuch (Nr. 5, nicht abgebildet) zeigten sich mit merkwürdiger Regelmässigkeit 3 Paradoxen beim Über-

gang Kalium ⟶ kalilos; und genau dieselbe Zahl in entgegengesetzter Richtung. Es stellte sich heraus, dass diese Gruppen bei Erniedrigung des Na-Niveaus verschwinden.

Im nachstehenden Versuch 5 haben wir ein Beispiel einer Gruppenbildung während eines Übergangs, der sonst von Paradoxon begleitet ist. Die Gruppenbildung ist an die Stelle des Stillstandes getreten. In denjenigen Fällen, in welchen die Automatie von vornherein die Form von Gruppen angenommen hatte, wie sich in den Monaten Oktober-Dezember oft ereignete, kann ebenfalls eine Änderung der Natriumbedingungen eine analoge gründliche Umgestaltung des Zustandes, wie vorher beschrieben, hervorrufen.

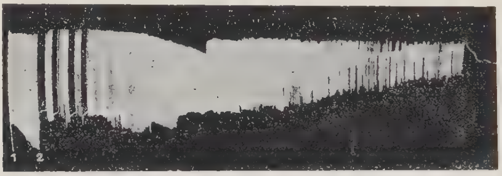


Abb. 2. (Vers. 4.) Paradoxon in Form von Gruppenautomatie. 1 Ringerlösung 2 K. — loser Ringer — wird bis zum systolischen Stillstand fortgesetzt.

In Versuch 6 ging die Gruppenbildung in regelmässige Pulsation über, nachdem die Natriumkonzentration erniedrigt wurde. Wenn wir jedoch zur normalen Konzentration (0,65 proz. NaCl) zurückgekehrt waren, blieb die Nachwirkung der früher stattgefundenen Behandlung mit verdünnter Lösung noch einige Zeit bestehen (35 Minuten für Paradoxen und 1 Stunde für Gruppenbildung).

Diese Nachwirkung konnte in anderen Versuchen abgekürzt werden durch eine vorsichtige weitere Erhöhung der Natriumkonzentration. Bei einer Zahl von 13 Versuchen, wobei wir uns mit einer Beeinflussung der Gruppenbildung durch Konzentrationsänderung des Natriumchlorids beschäftigten, fiel bloss einer negativ aus: d. h. die Gruppenbildung blieb auch nach Verringerung der Natriumkonzentration bestehen.

E. Theoretisches.

Im Gegensatz zu den sich gleichzeitig entwickelnden inotropen

Versuch 5. 21. XII. 1925.

Lösung	Zeitverlauf Min.	Dauer der Durchspülung Min.	Beobachtungen
Ringer 0,65 proz NaCl .	1—6	6	Herz pulsiert normal.
Ohne KCl 0,65 proz. NaCl	6—55	49	3 Paradoxen. Nach 10 Min. Pulsfrequenz normal bis zur 55. Min.
Mit KCl 0,65 proz. NaCl	55—79	24	3 Paradoxen. Nach 12 Min. Pulsfrequenz normal bis zur 79. Min.
Mit KCl 0,32 proz. NaCl	79—98	19	Weiter normal. Paradoxon. 0,65-proz. NaC10,32 kommt nicht vor.
Ohne KCl 0,32 proz. NaCl	98—132	34	Weiter normal. Übergang ohne Paradoxon.
Mit KCl 0,32 proz. NaCl	132—138	6	Weiter normal. Übergang ohne Paradoxon.
Mit KCl 0,65 proz. NaCl	138—148	10	Weiter normal. Übergang ohne Paradoxon.
Ohne KCl 0,65 proz. NaCl	148—182	34	Noch kein Paradoxen beim Übergang feststellbar. (Geprüft nur in der 148. Min.)
Mit KCl 0,65 proz. NaCl	182—201	19	Eintreten des Paradoxons: kalilos: ⟶ Kalium.

Versuch 6. (Abb. 3.)

Lösung	Zeitverlauf Min.	Dauer der Durchspüluug Nin	Beobachtungen
Ringer mit 0,65 proz. NaCl. .	1—15	15	Gruppen (Abb. 3 bei 1).
„ „ 0,35 proz. NaCl und 3,4 proz. Sacch. .	15—30	15	Nach 7 Min. Behandlung verschwinden Gruppen (Abb. 3 bei 2).
„ „ 0,65 proz. NaCl . .	30—56	26	Pulse bleiben regelmassig (Abb. 3 bei 3).
„ ohne KCl 0,65 proz. NaCl	56—60	4	Übergang ohne Paradoxon (Abb. 3 bei 4).
„ zuerst mit, dann ohne KCl 0,65 proz. NaCl. .	60—66	6	Übergang ohne Paradoxon (Abb. 3 bei 5 und 6).
„ mit KCl 0,65 proz. NaCl	66—96	30	Paradoxon: kalilos ⟶ Kalium (Abb. 3 beî 7). Wellenartige Schatten an der Kurve als Andeutung der züruckkehrenden Gruppen.
„ ohne KCl 0,65 proz. NaCl	96—106	14	Paradoxon: Kalium ⟶ kalilos (Abb. 3 bei 8). Nach 10 Min. Gruppen sowohl auf kalilose wie auf gewöhnliche Ringerlösung.

Wirkungen folgt der paradoxale Stillstand plötzlich und so rasch, dass die Oberfläche als Sitz der Erscheinung angenommen werden soll. An dieser Oberfläche finden nach der ge-

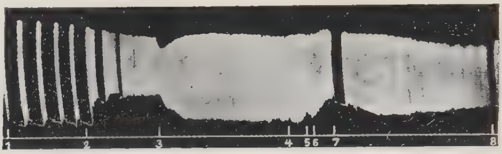


Abb. 3. (Vers. 6.) Einfluss des Na-Niveaus auf Gruppenbildung. 1 Ringerlösung mit 0,65 % NaCl. 2 Ringerlösung mit 0,35 % NaCl. 3, 5, 7, wie 1. 4, 6, 8 Ringerlösung mit 0,65 % NaCl ohne Kalium.

wöhnlichen Annahme mehrere Balancierungen statt. Normaliter haben wir mit dem Pseudoantagonismus zwischen Natrium und Kalium, zwischen Natrium und Calcium und zwischen Kalium und Calcium zu schaffen.

Plötzliche Änderungen in diesen Verhältnissen können unerwartete Stillstände hervorrufen. Wir konnten sowohl bein Wechsel der Kaliumkonzentration wie bei demjenigen der Natrium- und Calciumkonzentration (im letsten Fall am schwersten) das Paradoxen hervorrufen. Paradoxal ist nicht der Stillstand selbst, sondern die Erholung. Wenn das Herz bei plötzlicher Abnahme des Kaliumgehaltes der Oberfläche stillsteht und sich später erholt, so ist es das von innen aus diffundierende Kalium [ZWAARDEMAKER [1]), ZEEHUISEN [2]), CLARK [3]),] welches die Oberfläche in den anfänglichen Zustand zurückführt. Die Störung der Balancierung an der Oberfläche bleibt bloss so lange, bis das Kalium aus dem Inneren in genügender Menge an die Oberfläche gelangt ist; aus diesem Grunde ist Geschwindigkeit des Überganges eine notwendige Bedingung für das Zustandekommen des Libbrechtschen Paradoxons.

---

1) H. Zwaardemaker, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 121, p. 151. 1923.

2) H. Zeehuisen, Physiologentag. Utrecht 16. XII. 1925. Noch nicht veröffentlicht.

3) A. J. Clark, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 18, 423. 1921.

Das auf kalilose Ringerlösung pulsierende Herz wird immer kaliumärmer. Eine Zugabe des Kaliums bewirkt eine rasche Speicherung dieses Elementes, was wieder eine Strörung der Balancierung an der Oberfläche herbeiführen kann. Was dem Wesen der Balancierung anbelangt, so möchte ich auf die Arbeit von NEUSCHLOSZ [1]) hinweisen.

Schliesslich möchte ich mich der Frage zuwenden, warum in meinen Versuchen die Natriumkonzentration so grossen Einfluss hat. Nehmen wir (wie LOEB und CATTELL für den anderen Fall) an, dass die Permeabilität einer Grenzschicht bei Anwesenheit von Na-Ionen in beiden Richtungen zunimmt, selbst wenn letztere nicht eindringen können. Ich möchte diese Hypothese, welche LOEB und CATTELL (für den anderen Fall) aufstellten, auf meinen Fall übertragen und glaube dann meine Resultate erklären zu können. Dabei bleibt selbstverständlich der Ursprungsreiz der Automatie ausser Betracht und beschäftige ich mich ausschliesslich mit dem Zustand der Oberfläche als einer der vielen Bedingungen einer normalen Funktion. Wenn diese Oberfläche in einem einigermassen hohen Grade verändert ist, stellen erfahrungsgemäss die Pulsationen ein und dieses Ereignis tritt ein bei einem abnormen Verhältnis zwischen Natrium-, Kalium- und Calciumionen. Wenn das Herz nach dem Paradoxon von neuem pulsiert, ist das für mich ein Zeichen, dass die Oberfläche zum ungefähr normalen kolloidalen Zustand zurückgekehrt ist. Es muss, um hierzu zu gelangen, in den Kaliumversuchen etwas Kalium an die Oberfläche gelangt sein, welches die normalen Verhältnisse wieder hergestellt hat. Weil jedoch das gleichzeitig vorhandene konstant gehaltene Natriumniveau die Raschheit dieser Kaliumbewegung beeinflusst, ist es klar, dass die Vorgeschichte der Grenzschicht das Endergebnis vollkommen beherrscht.

Wenn die Wanderung des Kaliums durch Natriumarmut verlangsamt ist, haben die Vorgänge bei der plötzlichen Veränderung des Kaliumniveaus dennoch einen langsamen Verlauf, was praktisch dem erfahrungsgemäss nicht zum Paradoxon führenden langsamen Wechseln der Lösungen entspricht.

Dass wirklich die Raschheit der Diffusion des Kaliums durch

---

[1]) S. Neuschlosz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 181, 17. 1920.

die Natriumkonzenstration beeinflussbar wird, hierfür sprechen einige in Januar 1926 vorgenommenen Versuche.

Ich bemühte mich in dieser Zeit mit dem Studium über das Überleben der Funktion des Herzens nach Kaliumentziehung für den Fall einer normalen Natriumkonzentration in der Ringerlösung und für den Fall eines halbierten Natriumgehalts.

Es stellte sich heraus, dass 6 Herzen auf 0,65 % NaCl-Ringerlösung ohne KCl im Mittel 70 Minuten, 10 Herzen auf 0,3 % NaCl-Ringerlösung ohne KCl im Mittel 170 Minuten pulsierten, bevor sie durch Kaliumentziehung zum Stillstand kamen. Herr Kollege STREEF hatte die Güte, von zwei solchen Gruppen der Herzen Aschebestimmungen vorzunehmen. Immer wurden zwei Organe, eins auf 0,65 NaCl und eins auf 0,3 % NaCl gleichzeitig je auf einer Kroneckerkanüle zur Durchspülung hingestellt. Wenn eines dieser Herzen durch Kaliumentziehung zum Stillstande kam (immer das auf normaler Na-Konzentration), wurden die Durchströmungen abgebrochen, nach Trocknung zur Veraschung und zur chemischen Bestimmung der Asche nach KRAMERS Methode geschritten. Dabei wurde in der Asche von je 1 g Herzsubstanz (frisch abgewogen) gefunden: wenn die Herzen auf 0,6 % NaCl pulsiert hatten 1,27 mg K, wenn die Herzen auf 0,3 % NaCl pulsiert hatten 1,76 mg K.

Wir sind daher vollkommen berechtigt, die beschriebenen Erscheinungen mit einer Verringerung der Permeabilität für Kalium bei Abnahme der Natriumkonzentration in der Aussenflüssigkeit des Herzens im Zusammenhang zu bringen.

Die Ausführung vorliegender Arbeit wurde mir durch die Rockefeller-Stiftung ermöglicht. Es sei mir erlaubt, an dieser Stelle dieser Stiftung, sowie dem Leiter des Laboratoriums, Prof. H. ZWAARDEMAKER, meinen verbindlichsten Dank abzustatten.

Zusammenfassung.

1. Durch Erniedrigung der NaCl-Konzentration in Ringerlösung ist es möglich, die Neigung des Herzens zu unseren Paradoxen- und Gruppenbildungen aufzuheben. Das Wechseln des osmotischen Druckes spielt hier keine Rolle.

2. Erniedrigung der Na-Konzentration wirkt in gleicher Weise wie Erhöhung der Kaliumkonzentration (in hier gebrauchter Dosierung).

3. Die auf kaliumfreie Flüssigkeit gebrachte Herzen pulsieren länger bei 0,3 % als bei 0,65 % NaCl. Nach chemischen Untersuchungen von G. M. STREEF enthalten dieselben auch mehr Kalium.

Daraus folgt, dass die vorbereitende Veränderung der Zellgrenze durch Natriumchlorid, erforderlich für das Zustandekommen der hier studierten Störungen der Automatie, als ein Einfluss auf die Permeabilität für Kalium aufgefasst werden kann. Diese Zustandsänderung der Zelloberfläche hat eine Latenzzeit und Hysteresis von 2 bis 30 Minuten Dauer, abhängig von den verwendeten Konzentrationen der Salze.

THE INTERPRETATION OF THE ELECTROMYOGRAM OF STRIATED MUSCLE DURING CONTRACTIONS SET UP BY CENTRAL NERVOUS EXCITATION [1]).

BY

J. G. DUSSER DE BARENNE AND J. F. G. BREVÉE [2]).

STRIPED muscle contracting as a result of impulses from the central nervous system exhibits frequent action currents. For the voluntary contraction of human muscles this was first shown by PIPER (1) and FLORENCE BUCHANAN (2), for the contraction of muscles under decerebrate rigidity by one of us (3, 4), for other different kinds of reflex contractions by DITTLER (5) and for the respiratory contractions of the diaphragm by DITTLER and GARTEN (6, 7). PIPER stated that the action currents of human muscle during voluntary contraction show a fairly regular rhythm of 50 oscillations per second. This statement has not been generally accepted. Nearly all observers agree that the action currents of voluntary contracted muscles are irregular, not rhythmical, and that their frequency is much higher than PIPER stated; mostly one finds frequencies recorded of 100-200 per second. About 160 may be regarded as the ordinary average.

There is less agreement as to the origin of these action currents, i. e. wether the action currents led off from the muscle represent a peripheral, muscular rhythm or whether they are of nervous central origin. BUCHMANN defended the first view, PIPER the second. DITTLER and GARTEN (7) established an important fact bearing on the question. Registering electrograms from the diaphragm as well as from the phrenic nerve during the respiratory movements of the animal, they showed that these two curves, the electroneurogram and the electromyogram, were

---

[1]) Reprinted from the Journal of Physiology, Vol. LXI. No. 1, 1926.

[2]) For a fuller account of the experiments, see Dissertation by Dr. Brevée, „Electromyographische Onderzoekingen bij verschillende vormen van centrale innervatie bij de kat.” Utrecht, 1925.

nearly identical. From this fact they concluded that every natural impulse of the phrenic nerve is followed by an excitation of the muscle. GASSER and NEWCOMER ([8]) some years ago corroborated this statement. But the interpretation of the rapid oscillations of the electromyogram in contractions of central origin, as the expression of a muscular rhythm, put forward for the first time by BUCHANAN, has also found ardent defenders. FORBES and RAPPLEYE ([9]), repeating the older experiments of BUCHANAN with warming and cooling of the contracting muscle, found that warming the muscle gave rise to an augmentation of the frequency of the action currents, whereas lowering of the temperature resulted in a depression of the frequency. From this observation they concluded that „the rhythm of action currents appearing in the electromyogram of human voluntary contraction is no direct index of the rhythm of central innervation involved in the act". On account of evaluations of the absolute and relative refractory periods of nerve and muscle, as known for cold-blooded animals from the work of KEITH LUCAS and ADRIAN, FORBES and RAPPLEYE came to the view that the spinal motor mechanisms discharge impulses at a frequency of 300—400, perhaps up even to 1000 per second. With this high frequency, at least with that of 1000 per second, many impulses will fall within the absolute or the beginning of the relative refractory period, so that according to these authors the muscle will respond with a frequency of 100—150 per second only. They based their reasoning on some experimental data of BERITOFF, who showed that the muscle of the frog during reflex stimulation exactly follows the rhythm of the afferent stimulation up to a frequency of 250 per second, but that at higher frequencies of stimulation the frequency of the action currents went down to 150 per second, and in some parts of the curves down to 100 per second. The possibility of the hypothesis of FORBES and RAPPLEYE must therefore be admitted. Later investigations of COOPER and ADRIAN ([10]), however, lead to the conclusion that it is very improbable that the frequency of the spinal centrifugal impulses during central innervation is too high to be followed by the muscle.

In support of their view, that the frequency of the muscular action currents is not the expression of the central nervous impulses, FORBES and RAPPLEYE argued as follows ([9], p. [243]): „The change of rhythm attending change of temperature would be

inexplicable on any such basis. For why should a change in the temperature of the muscle cause a change in the frequency of discharge of impulses from the ganglion cells, whose temperature remains constant? This might conceivably be, if afferent impulses coming from the muscle modified the nerve centres so as to alter its frequency of discharge; but this assumption is far fetched and invokes nervous influences to which we know of no analogy." With regard to this we may remark that such a state of things is quite possible. BERITOFF, in 1913 argued that the frequency of the reflex response will be determined by that part of the reflex arc which has the longest refractory period; the experiments of COOPER and ADRIAN have shown that striped frog muscle when cooled reacts so slowly that it becomes the limiting factor. It is probable that the warm-blooded muscle will be still more sensitive in this respect. Furthermore, we have at present various experimental data which show that the „assumption", which FORBES and RAPPLEYE in 1917 could call „far fetched", must in fact be made, for we know that various afferent impulses play an important rôle in the genesis of the high frequency of the action currents under central innervation.

Some years ago one of us ([4]) showed that the frequency of the muscular action currents in decerebrate rigidity and during voluntary contraction of human muscle is distinctly diminished after abolition of the proprioceptive impulses from the contracting muscle. For the human muscle he abolished them by intramuscular injection of novocaine, in the cat by section of the posterior roots. But it is not only proprioceptive impulses which have an influence in this respect, for the same author also showed that impulses from the labyrinths have, in many cases, an analogous influence. Further, one of us, together with J. B. ZWAARDEMAKER ([11]), found that after section of the vagi in the neck, or blocking of these nerves by local novocaine poisoning, the frequency of the action currents of the diaphragm during its respiratory contractions undergoes a distinct change, in this case an augmentation.

The experimental data mentioned above show that various afferent impulses have an important influence on the frequency of the action currents of a contracting muscle; this factor may, therefore, have played a rôle in the cooling experiments of BUCHANAN, FORBES and RAPPLEYE.

From their experiments on frog muscle COOPER and ADRIAN came to the conclusion that the frequency of the spinal impulses is the same as that of the action currents in the electromyogram. We might mention also the experiments of ATHANASIU ([12]), from which he concludes that the nervous impulses going to a mammalian muscle have a frequency of 300—550 per second, but the views of this investigator have been fully criticised by LAPICQUE ([13]), COOPER and ADRIAN, and FORBES and Mc KEEN CATTELL ([14]); we think therefore that we need not dwell upon them here. The above-mentioned experimental data by DUSSER DE BARENNE were the starting-point for the researches related in this paper.

The frequency of the action of a muscle during contractions of central origin, when all, or nearly all, afferent impulses are abolished.

We thougt that this problem might be attacked in the following way. A portion of the central nervous system, e.g. the cervical part of the spinal cord, is separated by transection at the medulla oblongata and at the junction of the cervical and thoracic spinal cord. The dorsal surface of the cervical cord is exposed. By touching this surface contractions of an arm muscle, e.g. the triceps brachii, can be elicited and its action currents recorded with a string galvanometer. Then all the posterior roots of the isolated cervical cord are cut and again by mechanical stimulation of the same spot a contraction of the triceps evoked and its action currents taken. Finally, the sensory mechanisms in the posterior matter of the cervical cord are narcotised by local application of novocaine. Again the muscle is made to contract in the same way. What is the frequency of its action currents in these several conditions?

Method. Thirty-eight experiments were made on the cat and a few on the frog. The experiments on the cat were made on the decapitate preparation after SHERRINGTON with the modification that after the transection of the medulla at the calamus scriptorius, the head of the animal was not cut off but kept fixed in the mouth-holder as a good fixing-point. The temperature of the animal was kept at 38⁰ C. with a contact-thermometer in the rectum and electric lamps under the operation table.

Before transection of the medulla the dorsal surface of the

spinal cord was exposed from the 1st cervical down te the 3rd or 4th thoracic, special care being taken to injure as little as possible the segmental blood supply. Immediately after transection at the calamus scriptorius the ether narcosis was discontonued and artificial respiration begun.

After exposure of the dorsal surface of the cervical cord, the electrodes, by which the action currents were led off to the galvanometer, were thrust into the muscle; we made use of silver needle-electrodes, coated galvanoplastically with a layer of AgCl. For the application of these electrodes a small hole was made in the skin, leaving the subcutaneous fascia over the muscle intact. All experiments in which the cervical cord was isolated and exposed were made on the triceps brachii. Some experiments were made on the M. gastrocnemius; in these the lumbosacral region was exposed and a second transection made of one of the last thoracic segments. The muscle, the action currents of which were registered, was stretched so that the contraction of the muscle was practically isometric; this has the great advantage that nearly no displacement of the string through „deformation currents" occurs.

The use of needle-electrodes (Rehn), especially of Ag—AgCl electrodes, in this kind of work is of great advantage, because (1) the great electric resistance of the skin is eliminated, (2) it is possible to lead off from a very small number of muscle fibres. The Ag—AgCl electrodes, although not absolutely non-polarisable, are practically nonpolarisable; as a matter of fact the polarity of the electrodes in experiments such as these matters very little, if at all, because of the very rapid, very weak and alternating character of the action currents.

The electrodes were always thrust into the distal third of the muscle and in the direction of its long axis; the electrodes then lie both on the same side of the „nervous equator" of the muscle and as nearly as possible parallel to the muscle fibres. The distance of the electrodes from each other was always $^3/_4$ to 1 cm. and their depth in the muscle substance $^1/_2$ to $^3/_4$ cm. The operation table was electrically insulated by putting it on large paraffin blocks.

The type of string galvanometer used was the large model of EDELMANN, the current througt its electromagnets being 3—3.5 ampères. Its string was a gold string of 2 μ diameter, the tension of which was always adjusted so that it was nearly aperiodic in

its deflection, and with this tension quite regularly followed vibrations up to 660 or 670 per second.

Contraction of the muscle was produced, as described above, by gently touching the dorsal surface of the spinal cord, i.e. for contraction of the triceps brachii the dorsal surface of the 6th cervical segment, once or twice a second; in this way it is easy to obtain fair „tetanic" contractions of the muscle although the external stimulus is practically not periodic. Between these mechanical stimulations of the spinal cord, the exposed part of it was covered with a moist piece of cotton wool and this again with a large dry pad of cotton wool. In this way local temperature changes of the cord were, as far as possible, avoided.

After the registration of the normal tetanus of the muscle, the dorsal spinal roots of the exposed portion of the cord were, in the earlier experiments, cut on both sides, i.e. when experimenting on the cervical cord, all the posterior roots from C. 1 down to Th. 3 or 4 were cut. Then a contraction of the muscle by mechanical stimulation of the cord was again elicited and its action currents taken. In the later experiments, when it was found that the frequency of the action currents showed no decrease through this de-afferentation of the muscle, this operative procedure was omitted. After the registration of the normal electromyogram the next step was made directly, i.e. the opening of the dura for the local application of the novocaine solution (of 1 or 2 p.c.) on the whole dorsal surface of the exposed portion of the cord. Then every 5 or 10 minutes a contraction of the muscle was elicited in the way described above and its action currents registered. The „time" was recorded in all curves by a chronoscope of 10 double vibrations per second. Because of the irregularity of the action currents in these experiments, just as in our former researches on action currents under central innervation, we counted *all* the waves in the record, however small, over as large an area of the curve as possible, nearly always over 0.5 second, sometimes even over 1 second, exceptionally over 0.3 second.

Experimental results. It was soon found that the activity of the isolated portion of the spinal cord, after transection at the 3rd—4th thor. was in general greatly depressed and that in some cases it disappeared. This diminution is readily explained by the profound depression of the arterial blood-pressure, which

occurs after this transection. In some preparations, in which the excitability of the isolated spinal cord remained good, notwithstanding this factor, it was found that the frequency of the action currents before and after transection at the level of the 3rd or 4th thor. was the same; therefore, we have in the later experiments omitted this transection and worked on the decapitate preparation, in which the functional activity of the cord remains good for hours.

We first studied the influence of blocking of all afferent impulses from the periphery by section of the posterior roots of the isolated part of the spinal cord. We found that *in nearly all experiments no, or no appreciable, diminution of the frequency of the action currents of the contracting muscle after section of the posterior roots could be observed.*

The subjoining protocol and Figs. 1 and 2 show this distinctly:

Exp. 1. Cat. Ether narcosis; tracheal cannula; artificial heating; carotids tied; vagi cut; artificial respiration; exposure of spinal cord from C. 1 to Th. 4. 3.30. Decapitation. Ether off. Ag—AgCl electrodes in right M. triceps. 3.48. Mechanical stimulation of the dorsal surface of C. 6 by touching once or twice a second; rectal temperature 37.8° C. Frequency of the action currents of the contracting M. triceps $97 \times 2 = 194$ per second (see Fig. 1). 3.53—3.58. Section of posterior roots on both sides from C. 2 to Th. 3 (controlled by autopsy). 4.02 Mechanical stimulation as before; rectal temperature 37.9° C. Frequency of action currents of M. triceps 96 to $97 \times 2 = 193$ per second (see Fig. 2).

From this and similar experiments, it may be concluded that the frequency of the action currents is not dimished by section of the series of posterior roots, even a few minutes only after the de-afferentation. It might seem that this fact is in contradiction with the experiments of one of us(4), already mentioned. There is, however, a very plausible explanation for this discrepancy. In these experiments the proprioceptive impulses from the contracting muscle were of course cut off, but by the mechanical stimulation of the spinal cord its sensory mechanisms in the posterior horns are stimulated directly and thereby the peripheral proprioceptive impulses are replaced by artificial central impulses.

Because the de-afferentation had no effect on the frequency of the action currents under the conditions of these experiments, we have in our later experiments omitted also this operation,

which is of course of great advantage for the functional condition of the spinal cord, since its blood supply is less interfered with. Therefore, in the later experiments, after recording the normal

Fig. 1.

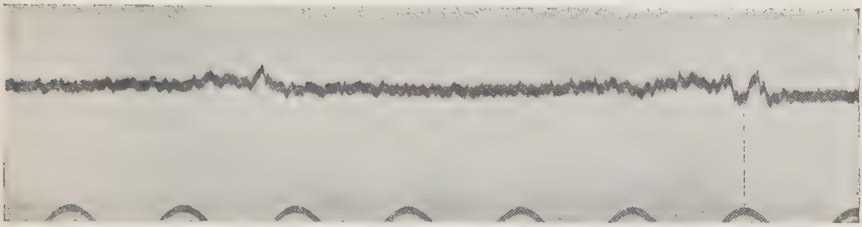


Fig. 2.

electromyogram, we immediately proceeded to the local narcotisation of the sensory spinal mechanisms by the application of the novocaine solution.

The result of these experiments and also of those where we applied the novocaine after section of the posterior roots has, without exception, been the following. In all experiments there was a distinct diminution of the frequency of the action currents after the local narcosis of the sensory spinal mechanisms. This in many experiments increased gradually with progress of the narcosis. In some experiments, even, a very slow, regular rhythm developed.

It is perhaps best to consider here what we believe to occur in these experiments during the mechanical stimulation of the spinal cord. By touching the dorsal surface of the spinal cord, probably not only the intraspinal posterior root fibres are stimulated, but also the nerve cells of the posterior horns (the „Schaltneurone") and the motor neurones in the ventral gray matter. The excitations elicited in all these systems finally flow out along

the motor nerve fibres and give rise to the „tetanic" contraction of the muscle with its concomitant electrical phenomena. By the local novocaine application the two first-named systems will gradually become more and more narcotised, so that with progressive local narcosis only the motor neurones, shielded by their ventral position, can transmit their excitation to the motor nerve fibres.

It is of course impossible to pick out in every experiment a definite stage of local narcosis, so that more or less accidentally, in some experiments we were able to observe a fairly gradual diminution of the frequency of the action currents, whereas in others there was quick disappearance of all action currents. In some of the expriments there was a stage in which the action currents became not only less frequent and more regular, but in which a very regular rhythm of the action currents, a true „sinusoidal" rhythm, developed. The subjoining protocols and figures will substantiate the above.

Exp. 2. Cat. Preparation as in Exp. 1. Spinal cord exposed from C. 1 to Th. 3. 11.25. Decapitation. Ether off. Ag—AgCl etlectrodes in right triceps. 1.50. Slight mechanical stimulation of dorsal surface of cervical segment 6 once or twice a second. Action currents of M. triceps recorded. Frequency 100 to $101 \times 2 = 201$ per second (see Fig. 3); rectal temp 37.2° C. 2.05—2.10. Posterior roots from C. 1 to Th. 3 on

Fig. 3.

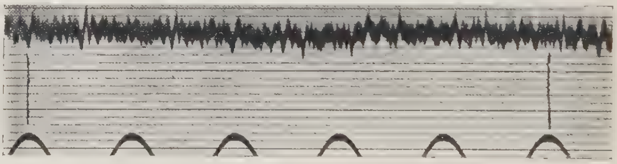
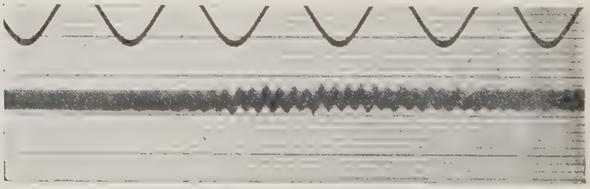


Fig. 4.



both sides cut. 2.32. Local application of 1 p.c. novocaine solution on dorsal surface of spinal cord from C. 1 to Th. 3. 3.02. Mechanical stimulation of dorsal surface of C. 6 as above. Frequency of action currents $23 \times {}^{10}/_{3}$ = ca. 77 per second (see Fig. 4). Rectal temp. 37.1° C.

In these curves can be seen (1) a very distinct diminution of the frequency of 61.7 p.c. of the action currents of the muscle after the novocaine poisoning of the spinal cord, (2) the great regularity of the action currents after the local narcosis. Another experiment and set of curves are the following:

Exp. 3. Cat. Preparation as in Exp. 1. Spinal cord exposed from upper limit C. 1 to Th. 3. Nearly no bleeding. 2.20. Decapitation. Ag—AgCl electrodes in distal third part of right M. triceps, ca. 1 cm. deep and at 1 cm. distance from each other. Rectal temp. is rather low in consequence of delay in heating. 3.10. Mechanical stimulation of dorsal surface of C. 6 as usual. Action currents are shown in Fig. 5. Rectal temp. 35° C. Frequency $76 \times 2 = 152$ per second. 4.02. Opening of the dura and local application of a 2 p.c. novocaine on the dorsal surface of spinal cord from C. 1 to Th. 3. 4.24. Mechanical stimulation of C. 6 as before. Action currents of muscle, see Fig. 6. Rectal temp. 34.7° C. Frequency $29 \times 2 = 58$ per second. The reflex preparation reacts very well, until at 4.35 the preparation is destroyed.

Fig. 5.

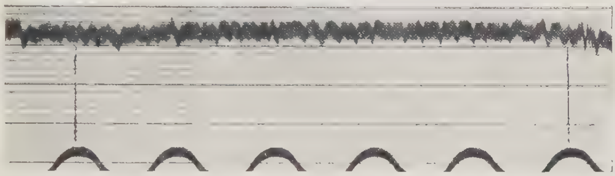
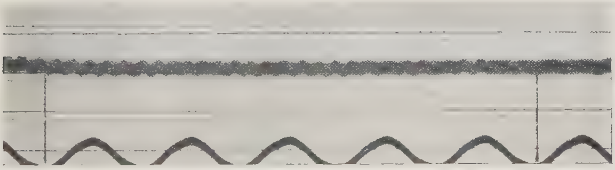


Fig. 6.



The frequency of the action currents of the normal preparation is in this experiment somewhat lower than usual, probably because of the low rectal temperature; but still it is very clear that after the application of the novocaine a very large diminution of the frequency, in this case from 145 to 56 per second, i. e. a diminution of 89 out of 145, i. e. of 61 p.c. occurred. The great regularity of the action currents after the novocaine application is also very striking.

One of the experiments in which a gradual diminution of the frequency of the action currents, as well as a gradual decline in

Fig. 7.

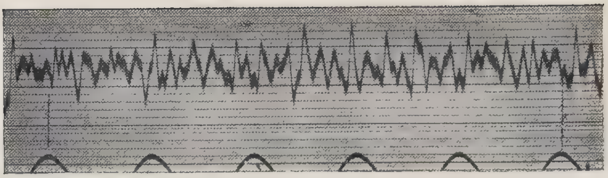


Fig. 8.

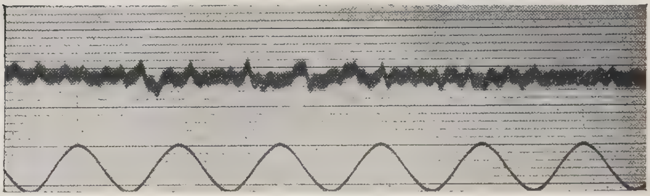


Fig. 9.

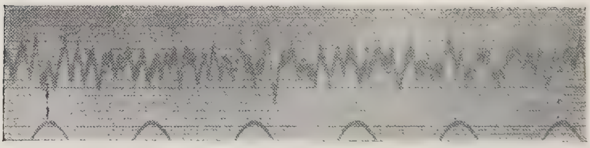


Fig. 10.

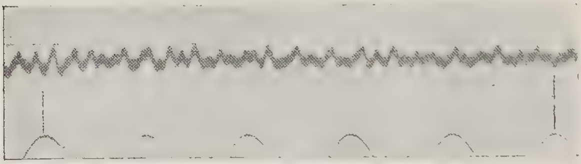


Fig. 11.

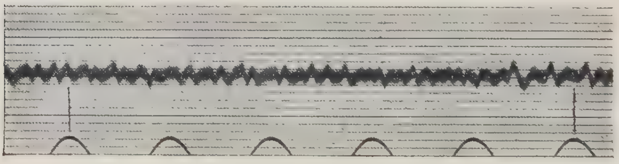
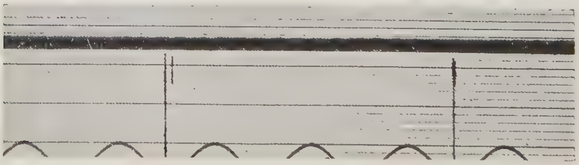


Fig. 12.



amplitude and a gradual developing regularity of the action currents occured, is the following:

Exp. 4. Cat. Preparation as in Exp. 1. 2.25 Decapitation. 3.01. Action currents of Fig. 7. Rectal temp. 35.5° C. Frequency $57 \times 2 = 114$ per second. 3.02. Action currents of Fig. 8 recorded; this contraction of the muscle was an after discharge after the stimulation of Fig. 7. Frequency 104 per second. Since the frequency in Fig. 8 was somewhat lower than in Fig. 7, we waited a quarter of an hour to see if the frequency remained constant. 3.15 Action currents of Fig. 9. Frequency $53 \times 2 = 106$ per second. 3.23. Application of 2 p.c. novocaine to the dorsal surface of spinal cord from C. 1 to Th. 3. 3.30. Action currents of Fig. 10 recorded. Rectal temp. 36° C. Frequency $48 \times 2 = 96$ per second. 3.39. Frequency of action currents as in Fig. 11, i. e. $42 \times 2 = 84$ per second. Rectal temp. 36° C. 4.05. Action currents of Fig. 12. Rectal temp. 36° C. Frequency $16 \times {}^{10}/_{3} = 53$ per second.

In this experiment also the diminution in frequency is prominent, being 53 p.c. The gradual development of the final very regular type of action currents is also very clear.

As we have said, all our experiments on the cat yielded the same result; but we thought it advisable to make also some experiments on the frog. The following is an example:

Fig. 13.

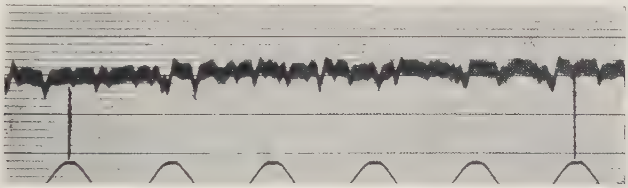
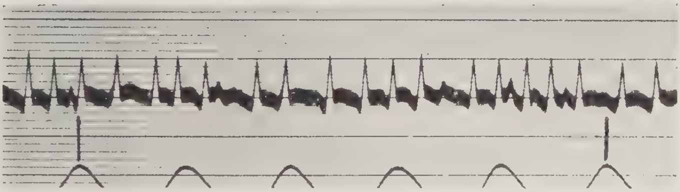


Fig. 14.



Exp. 5. Rana esc. 9.30. Transection of the spinal cord directly behind the occiput. Brain destroyed. Exposure of spinal cord over its full length. After that prompt reflexes. Cord covered with wet cotton wool and animal left to itself until the afternoon (room temp. 8° C.). 1.30. Animal pinned on a paraffin block in prone position, hind legs stret-

ched and in maximal abduction. The joints of the legs are also pinned to the block and the pelvis fixed. Ag—AgCl electrodes in left M. semimembranosus at about 5 mm. distance from each other. 1.50. Prompt reflexes on pinching of toes and other parts of the body. 2.30. The spinal cord in its candal region is touched once very slightly with the end of a piece of cotton wool, twisted round forceps. Strong contraction of the muscle; its action currents are given in Fig. 13. Frequency $51 \times 2 = 102$ per second. 2.44. Local application of 2 p.c. novocaine in frog-Ringer on dorsal surface of the whole spinal cord. 2.50. Prompt reflexes, though less strong than 1.30, on pinching. Mechanical stimulation of spinal cord as above. Frequency of action currents $40 \times 2 = 80$ per second (Fig. 14). 2.55. No reflexes elicitable. On mechanical stimulation of the spinal cord in the way described, a distinct, though feeble contraction of the M. semimembranosus is elicited; its action currents are given in Fig. 15. Frequency 50 per second of a nearly perfect sinusoidal regularity.

From this example it will be seen that in the frog the same result is obtained as in the cat and that a perfectly regular type of action currents develops. In Fig. 15 it will be seen that only in one place, at the arrow, the regularity of the curve is broken. The rhythm is so regular that one might think of an artefact from stray alternating currents. This, however, is not the case; without excitation the string was perfectly at rest.

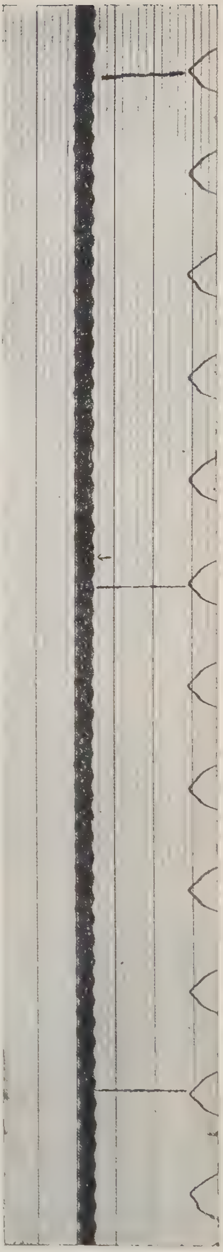


Fig. 15.

Discussion.

Since in the records of our experiments the action currents after the local novocaine poisoning often become smaller, it might be thought that the reduction in size would load to the disappearance of some of the minor elevations of the curves. Even if we accept this explanation to some extent, it cannot be accepted on the whole. We have shown

records in which, notwithstanding a distinct diminution in amplitude of the action currents, their frequency remained unchanged and we have even given curves where the very slow and regular action currents of the final stages of the experiment are larger than most of the action currents of the corresponding normal electromyogram. Thus in Figs. 3 and 4 there is a large difference in size of most of the action currents, while the frequency is the same. In Fig. 4 the frequency is only 77 per second, in Fig. 3, on the contrary, 201, although it is very clear that the amplitude of most of the action currents in this last figure is much smaller even than in Fig. 4 with the low frequency.

Another explanation of the diminution of frequency might be looked for in the fact that the contraction of the muscle becomes somewhat smaller during the progression of the local narcosis of the sensory spinal mechanisms. We cannot accept this explanation either. Various workers have shown already that, at least in warm-blooded animals, the frequency of the action currents of contractions of different strengths remains the same. PIPER, DITTLER, FORBES, GARTEN and DUSSER DE BARENNE have shown this for various kinds of contraction under central innervation. In these experiments we confirmed this statement. Contractions of different strength in the same animal also gave the same frequency of action currents; even during the decline of a con-

Fig. 16.

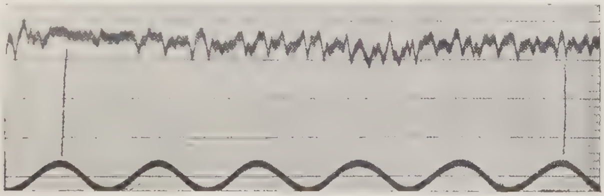
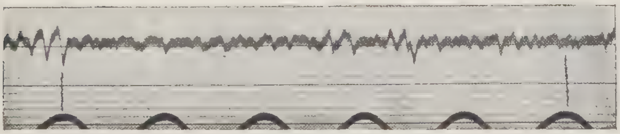


Fig. 17.



traction the frequency is the same as during the acme of another contraction. Figs. 16 and 17 show this distinctly; the frequency in both curves is the same, 140 per second, although Fig. 16 is

taken during the acme of a vigorous contraction, as shown by the large amplitude of the action currents, whereas Fig. 17 was taken during a weaker contraction of the same muscle. That this contraction was less powerful, is readily shown by its smaller action currents.

The same is also clearly shown in Fig. 4, where we had the opportunity to take the action currents of a rather short contraction, so that we got on the record the action currents at the beginning, the acme and the decline of the contraction. At first without excitation the string is at rest, but then small action currents begin which gradually become larger and then again smaller. It is clear also from this record that in all three stages of the muscular contraction the frequency of the action currents is exactly the same.

From these experimental data we may conclude that the diminution of the frequency of the action currents in the conditions of these experiments is not caused by the difference in height of the contractions in the different stages of the experiments. So far as we can see, we can draw only one conclusion, i.e. that the diminution is caused by a diminution of the frequency of the impulses, descending from the central nervous system to the muscle. The most plausible explanation seems to us to be that with progressive narcosis of the sensory spinal mechanisms the number of centripetal impulses playing on the motor neurones gradually diminishes and that, when the final regular, slow type of action currents is developed, the dorsal sensory spinal mechanisms are wholly or nearly wholly eliminated. We therefore interpret this slow „sinusoidal" rhythm of action currents as representing the impulses from the motor neurones, the intrinsic rhythm of the motor neurones, freed from the interference of the numerous centripetal impulses, which play normally on them and give rise to the high frequency of the normal electromyogram. In this way we have also a plausible explanation for the irregularity, with regard to amplitude and succession of its action currents.

We must dwell a moment longer on this point. At the base of our conception lies the view that the action currents of the normal electromyogram under central innervation are the true image of the nervous impulses, descending from the nervous system to the muscle along the motor nerve fibres. The adver-

saries of this view explain the irregularity of the action currents in the normal electromyogram by the supposition that not all the motor impulses reach the muscle in unison, but that the impulses in the nerve fibres are always more or less out of phase. This explanation seems *a priori* the most plausible, but on a closer examination there are various arguments which speak against it. First of all there are the results of these experiments, for it is difficult to see why the action currents would then become gradually more and more regular, so that finally a perfectly regular type occurs, notwithstanding that the electrodes remain throughout the experiment in exactly the same position. A further difficulty in that view is the fact that the electromyograms led off with the funnel electrodes, as formerly used, are exactly of the same type as those with the needle electrodes, althought it is clear that with the former kind a much larger number of muscle fibres are led off, and this ought to demonstrate itself in a more complicated electromyogram. The same argument can be brought against LAPICQUE'S view (13) who remarks that the different chronaxies of the thicker and thinner nerve fibres may come into account. Ih this argument were valid, it is very difficult to understand how the action currents of a tendon reflex, e.g. the knee reflex, can be a smooth disphasic action current (a fact first shown by WERTHEIM SALOMONSON), because then also differences in phase ought to be shown by a few smaller notches or waves, superposed upon the large diphasic action current.

One might argue that the knee reflex is not a reflex, but a „peripheral" phenomenon, as GOWERS stated long ago. We cannot accept this argument because, apart from other considerations, we have often found in these experiments with mechanical spinal stimulation muscle twitches which were accompanied by a single, diphasic action current. This shows conclusively that a contraction of „central" origin can be accompanied by one single, diphasic action current.

A strong argument for our view seems to be given also by the experiments of BASS and TRENDELENBURG (15), in which they led off simultaneously the action currents from two parts of a contracting muscle with two string galvanometers. They found that the two curves showed a very close resemblance when the distance between the two pairs of electrodes did not exceed 5—6 cm. This fact obviously must be interpreted as showing that the

motor neurones to the muscle fibres, the action currents of which are led off, act completely or nearly completely in unison and are not out of phase.

From these considerations and those given in the introductory remarks, we adhere to the view that the irregular action currents led off under suitable conditions from a muscle, contracting as a result of impulses from the central nervous system, are the representation of the irregular nervous impulses which flow to the muscle along its motor neurones.

We conclude, then, that the action currents of striped muscle under different forms of central innervation, such as voluntary contraction in man, contraction of the diaphragm during respiration, decerebrate rigidity, mechanical stimulation of spinal cord and other forms of reflexcontraction, show a high frequency (from about 120 to 200 per second in various species and individuals) and are quite irregular. This type of action currents has its origin in the fact that during the contraction there are set up in the muscle many centripetal proprioceptive impulses, which play reflexly upon the motor neurones and superpose themselves upon the intrinsic impulses discharged by these neurones. But not only do the proprioceptive impulses play a rôle in this respect, but also centripetal impulses from other sources, as was shown in former researches by one of us (4, 11), *i. e.* from other muscles, the labyrinths, and interoceptive impulses.

By the method given in this paper, it is possible to abolish all these various centripetal impluses and to isolate, so to say, the action currents of the impulses of the motor neurones, and thus to bring forth their proper rhythm. This proper rhythm is of a rather slow and very regular type (about 50 to 70 per second); sometimes the action currents even give a nearly „sinusoidal" curve.

SUMMARY.

1. Through mechanical stimulation, once or twice a second, of the dorsal surface of the spinal cord of the decapitate cat and spinal frog, „tetanic" contractions of striped muscle can be elicited, accompanied by frequent and irregular action currents.

2. The frequency of these action currents varies in different

individuals from 100—200 per second. 160 may be regarded as the average.

3. These action currents resemble closely the action currents led off from striped muscle under other forms of central innervation, such as voluntary contraction in man, the respiratory contractions of the diaphragm and decerebrate rigidity.

4. In the same individual the frequency of the action currents under central innervation is the same for different strengths of contraction. What differs then is the amplitude of the action currents; this is larger in vigorous contractions, smaller in weaker contractions.

5. After local narcosis of the sensory spinal mechanisms, by which the centripetal impulses upon the motor neurones are cut off, the frequency of the action currents is distinctly reduced. With the gradual progression of this local narcosis the frequency of the action currents gradually becomes lower and lower, so that, finally, a frequency of only 50 to 70 action currents per second is present.

6. Hand-in-hand with this diminution of the frequency, the irregularity of the normal electromyogram gradually disappears, until, finally, a very regular type of action currents, often a true „sinusoidal" rhythm occurs.

7. These slow and regular action currents represent the „proper" rhythm of the impulses of the motor spinal mechanisms, of the motor neurones, free from the various centripetal impulses, which play normally upon the neurones and give rise to a change of the slow, regular proper rhythm into the frequent and quite irregular excitations shown by the normal electromyogram.

8. The electromyogram of striped muscle during contractions of central origin is a true image of the central impulses, reaching the muscle from the central nervous system along the peripheral motor nerve fibres.

REFERENCES.

1) Piper, Pflüger's Arch., 119, p. 301, 1907, Elektrophysiol. menschlicher Muskeln (Berlin), 1912.
2) Buchanan,Quart. Journ. exp. Physiol. 1., p. 211, 1918.

3) Dusser de Barenne, Zntrlb. f. Physiol. 25, p. 334, 1911.
4) Dusser de Barenne, Skand. Arch. f. Physiol. 43, p. 107, 1923.
5) Beritoff. Ztschr. f. Biol. 67, p. 125, 1913.
6) Dittler, Pflüger's Arch. 130, p. 400, 1909.
7) Dittler and Garten, Ztschr. f. Biol. 58, p. 420, 1912.
8) Gasser and Newcomer, Amer. Journ. Physiol. 57, p. 1, 1921.
9) Forbes and Rappleye. Ibid. 42, p. 228, 1917.
10) Cooper and Adrian, This Journ. 58, p. 109, 1923.
11) Dusser de Barenne and Zwaardemaker, XIth Internat. Physiol. Congress, July 21st, 1923; Proceed. Roy. Acad. of Sci., Amsterdam, 26, p. 771, 1923.
12) Athanasiu, C.R. Acad. d. Cciences, June 19th, 1922; Journ. de Physiol. et Path. Gén. 21, p. 1, 1923; C.R. Soc. de Biol 87, p. 1356, 1922.
13) Lapicque, C.R. Soc. de Biol. 87, p. 424, 1922; Ibid. 88, p. 35, 1923.
14) Forbes and Mc Keen Cattell, Amer. Journ. Physiol, 70, p. 149, 1924.
15) Bass and Trendelenburg, Ztschr. f. Biol., 74, p. 121, 1922.

THE BLOOD CIRCULATION AFTER MUSCULAR WORK.

BY

G. C. E. BURGER. [1])

The *blood flow during* muscular work has been the subject of several researches, but *the circulation after* muscular work it has hitherto been investigated in only a few experiments.

By means of several methods for the determination of the minute volume and the beat-volume of the heart, it was shown that changes in the position of the person examined had a marked influence on the blood flow.

It was the special purpose of the following experiments to examine the variations of the circulation, caused by changing the position of the subject from a lying to a standing one, *during rest and after strong muscular work.*

The experiments can be divided into three different groups:

I examination of some properties of the peripheral circulation.

II determination of the minute- and beat-volume of the heart.

III examination of the electrocardiogram.

I. PERIPHERAL CIRCULATION.

§ 1. Frequency of the heartbeat.

Many investigators have shown, that the average frequency of the heartbeat is greater in the upright than in the horizontal position.

Observations on 101 subjects (pupils of the Mil. School f. Gymnastics and Sports) showed the same fact.

The following table shows the values of the above-named difference determined by various observers.

---

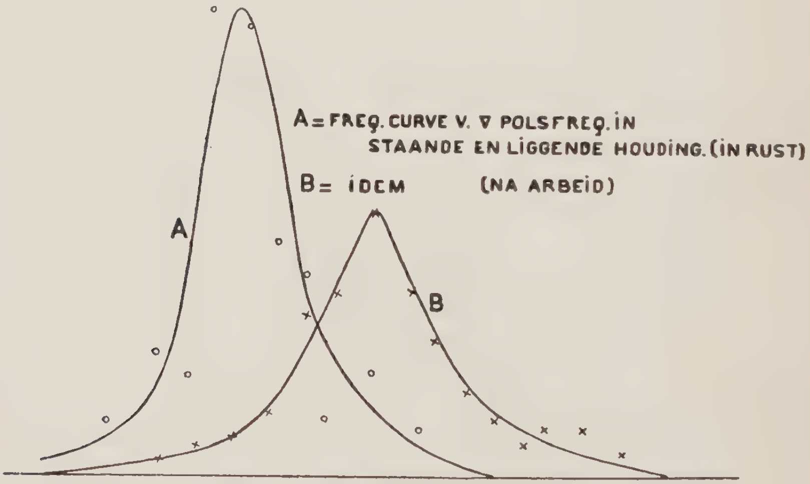
[1]) Abstract of his Thesis. Utrecht 1923.

Now it was shown that preceeding strong muscular exercise had a marked influence on these changes in the pulserate.

	△ frequency		spreading of the values. for △	
Nicolai [1]	12		?	
Tigerstedt [2]	8		?	
Schapiro [3]	14	+ 2	+ 2	+ 34
Dietlen [4]	15	+ 4	+ 4	+ 34
Geigel [5]	12	— 8	— 8	+ 30
Henderson & Haggard [6]	8		?	
Ellis [7]	15		?	
Enghoff [8]	2	— 6	— 6	+ 10
own experiments	6	— 12	— 12	+ 36

Thirty four (34) subjects were examined during 4 days in the

Fig. 1.



[1]) Nagels Handbuch d. Physiol. d. Menschen Bd. 1, 2e Hälfte 2e Teil S. 757.

[2]) Physiologie des Kreislaufs Bd. II.

[3]) Wratch N°. 10—13 and N°. 30, 1881 (quoted after Dietlen).

[4]) Ergebnisse d. Physiol. Jahrg. X S. 598.

[5]) Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 99, S. 31.

[6]) Journ. Pharm. Exp. Ther. Vol. 11, p. 189.

[7]) Amer. Journ. of medic Sciences Vol. 161, p. 568.

[8]) Acta medica Scandinavica. Vol. 52, p. 177.

upright and horizontal positions *after a march of 40 K.M.* on each day. The difference in the pulserate under these conditions was found to be on 4 consecutive days resp. 21, 25, 17 and 26 (in rest only 6). The influence of the preceeding march is clearly shown in fig. 1 in which are given the frequency-curves for the difference in the pulserate in vertical and horizontal position, at rest and after muscular work.

In another series of experiments the position of the subject was changed by the aid of a reversible bench onto which the man was fixed. The pulserate was determinated from a plethysmogram (see page 89). The average difference in the pulserate was found to be during rest 8 beats per minute and after muscular exercise (one hour's fencing or gymnastics) 21 beats per minute.

These observations show that the increase of the pulserate observed in the upright position is much greater after strong muscular work, than during rest.

HILL., BARNARD & SOLTAU[1]) made a similar observation, which they described as follows: The pressure in the brachial artery during the change from the horizontal to the vertical position, is maintained constant *without* noteworthy acceleration of the heart, as long as the subject is vigorous and unfatigued; *with* noteworty acceleration when the subject is exhausted.

§ 2. Blood pressure and pulsepressure[2]).

Several observers have found small variations of the blood pressure by changing the possition of the subject.

FRIEDMANN[3]), SCHAPIRO[4]), LONGOWAY[5]) observed a decrease of the systolic pressure in the vertical position.

HILL, BARNARD & SOLTAU [1]) found a rise of the bloodpresure under the same conditions.

Observations on this account were made with the same men mentioned in § 1.

During the change from the vertical to the horizontal position we found:

---

[1]) Journ. of Phys. Vol. XXII, Proc. XIX.
[2]) i.e. the difference between systolic and diastolic blood pressure.
[3]) Wiener Med. Jahrber. 1882.
[4]) l.c.
[5]) Deutsch Arch. f. Klin. Med. Bd. 68.

a) during rest: an average decrease of 3 mm. Hg. of the systolic and of 7 mm. Hg. of the diastolic pressure. So the pulse pressure showed an increase of 4 mm. Hg.

b) *after heavy muscular work (march):*

an average increase of 13,5 mm. Hg. of the systolic and an average decrease of 6.5 mm. Hg of the diactolic pressure, from which follows an average increase of 20 mm. Hg. of the pulse pressure.

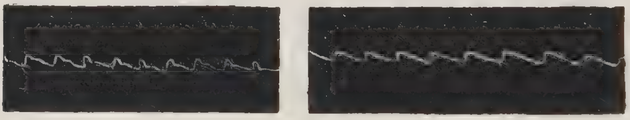
So during rest the pulse pressure shows only a small difference in the horizontal and vertical positions; after muscular work we may observe a marked increase of the pulsepressure on changing from the vertical to the horizontal position [1]).

§ 3. Plethysmogram.

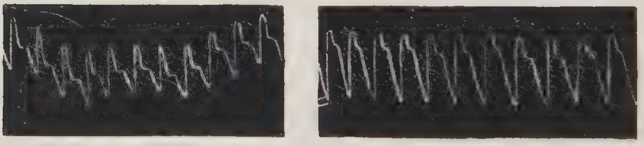
The curves were made with a plethysmograph of Wiersma. The subject has a small rubber balloon in his hand, fastened with a bandage; the changes in volume of this balloon are recorded by a small Marey's Tambour.

Plethysmograms were made in a vertical and horizontal position, before and after muscular exercise (an hour fencing or Swedish Gymnastics). The position of the subject was changed

at rest



after muscular work

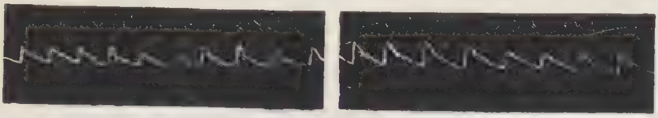


[1]) It was mentioned that the murmers heard during the determination of the blood pressure (method of Korotkow) after muscular work were very loud when the subject was in a horizontal position, but sometimes hardly to be heard when in a vertical one.

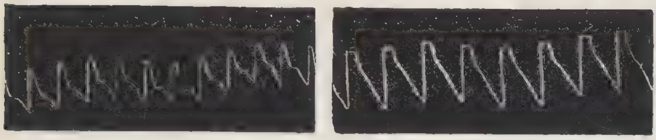
by making use of a reversible tilting bench on which the subject was fixed. The hand from which the plethysmogram was recorded was fixed horizontally during the experiment, at the height of the heart, in such a manner that no changes in the volume of the hand, caused by gravitation took place.

Fig. 2.

at rest



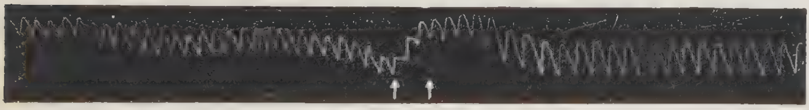
after muscular work



vertical horizontal

Fig. 2. shows plethysmograms from two men in different positions, before and after muscular work. It is seen from these curves, that the amplitude of the plethysmogram at rest shows hardly any difference in the horizontal and vertical position; in the curves after muscular work there is a very marked difference, the amplitude in the former position being much greater than in the latter. In 10 subjects the average amplitude of the plethysmogram, taken *before muscular work* was 15 % smaller in the vertical than in the horizontal position. *After muscular work* this difference was 40 %.

Fig. 3.



vertical horizontal

Fig. 3 shows a plethysmogram from a subject after one hour's

fencing. The first part of the curve is revorded, with the subject in a vertical position; between the arrows the position was changed into a horizontal one. The curve shows clearly, that the plethysmogram reaches the greater amplitude after 5 or 6 pulsations.

Some observations were made with the flame-tachogram (v. KRIES [1]). The amplitude of the flame in every pulsation is proportional to the velocity of the volume changes measured in the plethysmogram. According to Fick [2]) the amplitude of the tachogram is proportional to the velocity of the arterial blood-stream. During rest this amplitude was 4—5 mm. in both positions, after muscular work it was found to be 4, 4.5, 5, 4, 3, 5 and 3 mm. in the standing and 7, 7, 6, 7, 6 and 5 mm. in the horizontal position.

§ 4. Conclusion.

Different changes in the peripheral circulation are observed, when the position of the subject is changed. These changes are much greater when he has performed muscular work.

After transition from the horizontal to the vertical position these changes are:

1. acceleration of the heartbeat.
2. decrease of the pulse pressure.
3. weakening of the murmurs heard in the cubital artery during the determination of the blood pressure.
4. diminution of the amplitude of the plethysmogram.
5. decrease of the velocity of the arterial blood stream.

On account of these observations it is concluded, that the quantity of blood which is thrown into the arm by every pulsation is greater in the horizontal than in the vertical position.

This can be caused by two mechanism.

1. The beat volume of the heart is the same in upright and horizontal positions, but the distribution of the blood in the arteries is changed.

2. The beat volume of the heart is changed.

---

[1]) Arch. v. (Anat. u.) Physiol. 1887 p. 254.

[2]) See Straub. Abderhaldens Handbuch d. biol. Arbeitsmethoden Abt. V, Teil 4, Heft 2, p. 500.

II. ESTIMATION OF THE MINUTE AND BEAT VOLUME OF THE HEART.

The methods used for the determination of the minute and beat volume of the heart depend upon two different principles.

1. *Fick's principle* in which it is necessary to estimate:
   a. the O_2 or CO_2 concentration of the venous blood.
   b. the O_2 or CO_2 concentration of the arterial blood.
   c. the quantity of O_2 used or CO_2 produced in a definite time.
2. *The principle of Bornstein* in which the absorption in the lungs of an indifferent gas that is inhaled, is measured.

Lindhard [1]) has put forward the following objections against Fick's principle:

1. The absorption-curve of the blood for CO_2 is not the same in different individuals and must be estimated for every subject.
2. The different methode for the estimation of the venous CO_2 concentration have an immeasurable influence on the bloodflow.
3. The CO_2 concentration of venous and arterial blood and the CO_2 production cannot be estimated simultaneously.

With regard to the first objection Y. HENDERSON puts forward that the difference in the absorption-curve for separate individuals exists in a difference of the *level* of the curve. In the estimation of the minutevolume it is the *slope* of the curve between 35—60 m.m. Hg. CO_2 pressure, which is most important, and this makes but a very small difference in separate subjects.

The second objection also applies to the N_2O method of KROGH and LINDHARD [1]). This is shown by the fact that the amount of O_2 absorbed during the so-called, „circulation-experiment" is always much greater than in the preceeding „respiration-experiment".

KROGH and LINDHARD therefore introduce a „reduction" of the minutevolume as estimated in the circulation-experiment. TIGERSTEDT [2]) points out that this reduction is not allowed and that the direct estimations are more reliable than the reduced figures. The third objection is not very inportant when the subject is in a stationary state during the experiments. The mistake

---

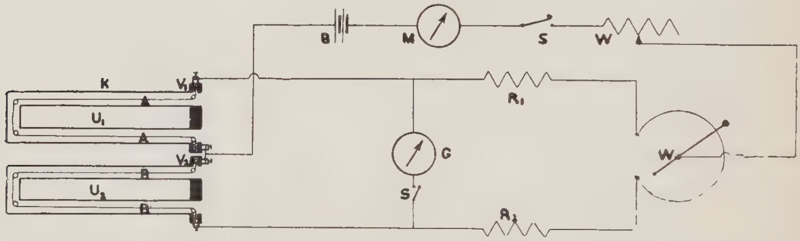
[1]) Journ. of Physiol. Vol. 57, p. 17.
[1]) Skan. Arch. f. Physiol. Bd. 27 p. 100.
[2]) Physiol. d. Kreislaufs Bd. I, p. 204.

made under these conditions, can be made smaller still, by changing the succession of the estimations of venous and arterial CO_2-concentration and CO_2-output in the experiments.

On account of the preceeding considerations we agree with LINDHARD who writes: „All observers have, notwithstanding the method employed obtained results of the same order of magnitude; it is therefore not essential which method is employed. The choice of method is mainly a matter of convenience''.

In the following experiments in which the minute-volume of the heart was determined, with the subject either in a horizontal or vertical position before and after muscular exercise, the method of HENDERSON and PRINCE [1]) was used, which takes only a short time. For the CO_2 determination in the air the physical method of Noyons [2]) was used. The principle of this method is as follows: two thin platinum wires are enclosed in two tubes (fig. 4).

Fig. 4.



These wires form a part of a Wheatstone bridge. When both tubes contain air, the transmission of heat, and so the temperature of the wires will be equal. If now the air in one of the tubes is substituted by a gasmixture in which the transmission of heat is different from that in air, the temperature of one of the platinum wires is changed, causing a deviation of the galvanometer.

Fig. 5 shows the relation between the CO_2-content of the air and the deviation of the galvanometer, for the apparatus used.

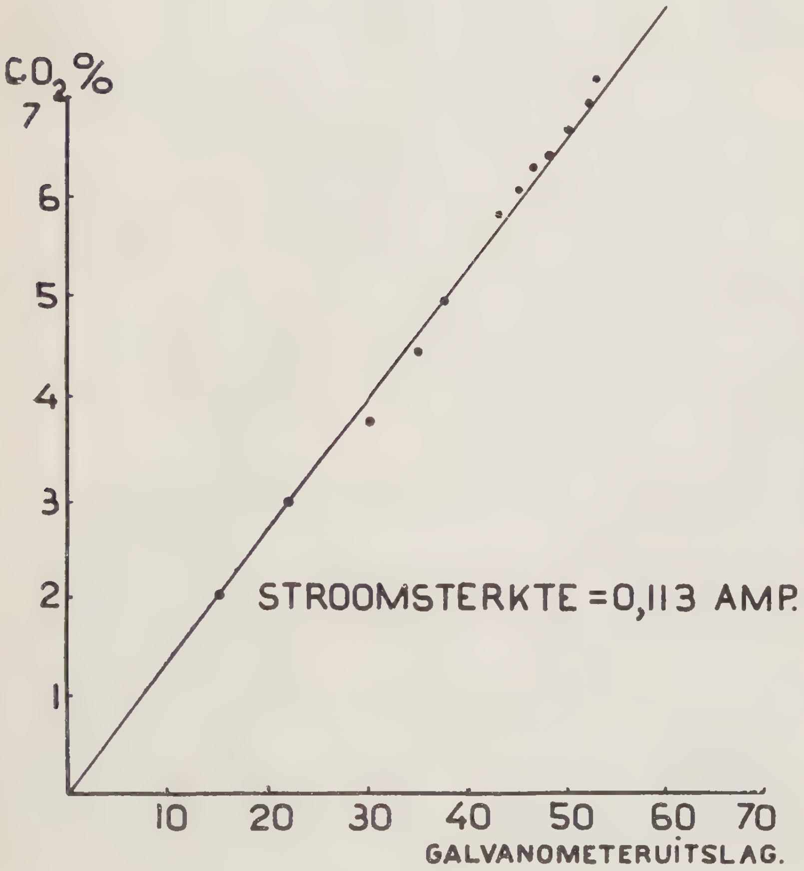
For the determination of the minute-volume of the heart, the CO_2-output was measured in the ordinary manner, measuring the ventilation and the CO_2-content of the expired air.

---

1) Journal of Biol. Chemistry Vol. 32, p. 325.
2) Arch. néerl. de Physiol. 17, p. 488.

The CO_2-content of the alveolar air was determinated by the direct method of HALDANE and PRIESTLEY [1]). After an inspiration of normal depth, the subject makes a deep expiration

Fig. 5.



as quickly as possible through a glass tube 2 M. long and with a diameter of 2 c.m. Behind the mouthpiece of this tube is a small side-tube from which a sample of air is taken after the expiration of the patient. The CO_2-content of this air is measured

[1]) Journ. of Physiol. Vol. 32, p. 245.

according to the method described above. HALDANE and PRIESTLEY point out that a second estimation must be made after a normal expiration. In my experiments it was necessary to obtain the CO_2-content of the alveolar air as quickly as possible: moreover the second method (after an expiration) was more difficult for my subjects and gave greater mistakes. Therefore only the first method for collecting alveolar air was used: in consequence of this the figures found for the CO_2-content of the alveolar air are somewhat too small. Though the absolute figures of the minute-volume are not exactly right, the relation of the minutevolume found in horizontal and vertical position is hardly influenced by this mistake.

The CO_2-content of the so-called virtual venous air was measured on the method of HENDERSON and PRINCE [1]). The subject makes a deep inspiration and exhales into a rubber balloon. After a moment the subject exhales as deeply as possible, inhales from the balloon and exhales after 10—15 sec. into the balloon again. This is repeated three times. Now the CO_2-content of the air in the balloon agrees with the CO^2-content of the venous blood.

The successions in which the 3 factors (CO_2 production, CO^2-content of alveolar and venous air) were determined, was changed in every experiment, to avoid a systematic influence of one of the factors on the others.

The determinations of the beat volume of the heart in horizontal and vertical position, before and after muscular work were done on 12 subjects. The estimations were first made during rest; the change in position taking place by the aid of a reversible tilting bench.

After these experiments heavy muscular exercise was done (fencing during ± 45 min.). Fifteen minutes after this work, the minute volume is again determined in two positions. In this pauze the pulserate, ventilation and minute-volume reach a stationary state (KROGH, and LINDHARD [2]), LINDHARD [3]).

The results are shown in fig. 6 and 7.

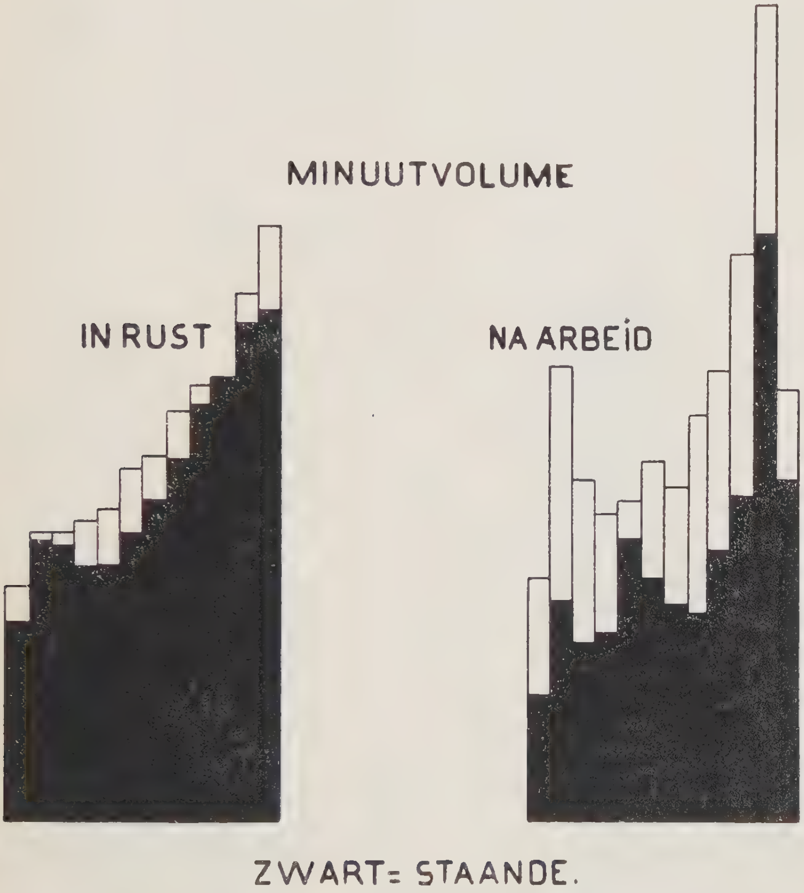
The black part of each rectangle is the minute (resp. beat)

---

[1]) Henderson. Archives néerl. de Physiol. T. 7, p. 379.
[2]) Journal of physiol. Vol. 53, p. 431.
[3]) „ „ „ „ 57, p. 17.

volume in the standing position, the white part is the enlargement of the minute (resp. beat) volume when the subject is brought from the vertical to a horizontal position.

Fig. 6.



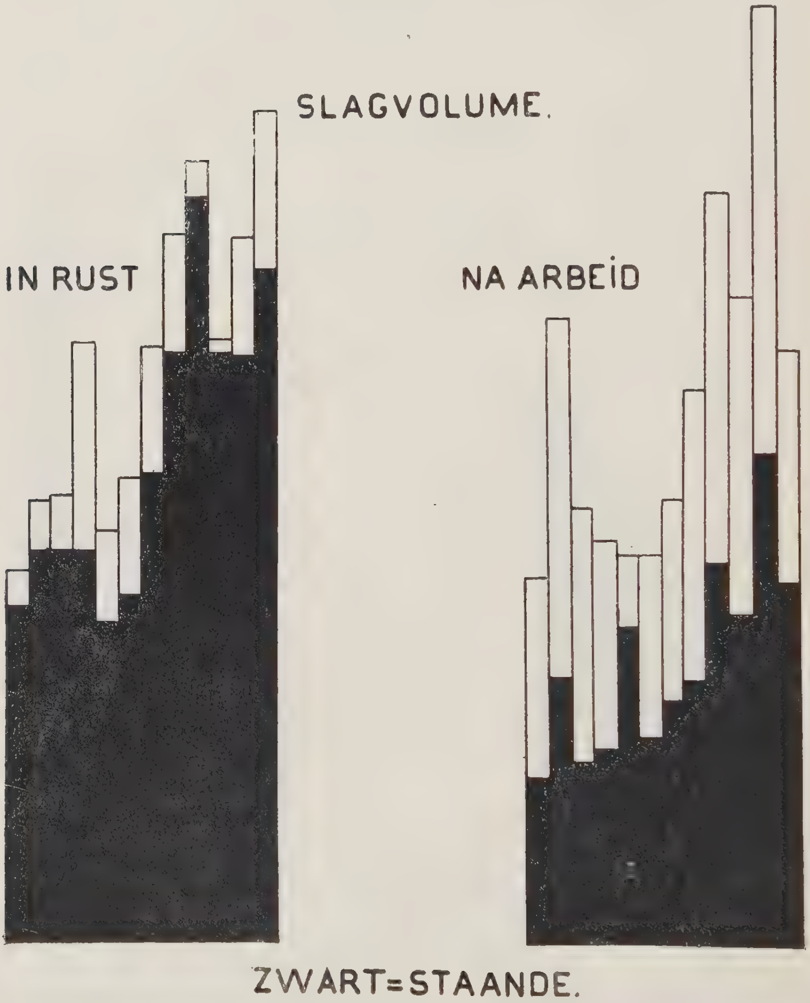
These figures show very clearly that the difference of the minute and beat volume are only small during rest, but are much greater after muscular work. According to LINDHARD [1]) the average decrease of the minute-volume was found to be 10 %

---

[1]) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30, p. 73.

and of the beat volume 15 % by changing from a lying to a standing position. After muscular work this diminution was

Fig. 7.



found to be ± 40 % and 50 % respectively. In the following figures the beat volume of the heart in the horizontal position before muscular work is taken at 100 and the beat volume in other conditions is compared with this volume.

	Before muscular work	after muscular work
lying position	100	93
standing position	85	50

The O_2 consumption was measured in the vertical and horizontal positions, before and after muscular work. In these experiments the method of FRÉDÉRIC-KROGH[1]) was used. The O_2-consumption was found to be always ± 25% greater in the standing position. From these results it follows that the decrease of the minute volume in the vertical position must be compensated by a better utilization of the oxygen in this position. The same result is obtained by LINDHARD[2]).

III. ELECTROCARDIOGRAPHY.

These experiments were undertaken to study the influence of muscular exercise and of different positions in the electrocardiogram, but in the first place it was of interest to notice if the great changes in the beatvolume of the heart had any influence on the electrocardiogram.

The different distances and heights of the tops of the electrocardiogram are measured.

Fig. 8 shows a schematical electrocardiogram constructed with these data after the method of KAHN[3]).

After muscular work P. R. T. are higher in the 2nd conduction. The differences between the electrocardiograms taken in the horizontal and vertical position are the same before and after muscular work; perhaps there is a little more difference in T after muscular work.

These observations show that the great difference of the beatvolume of the heart after muscular work has hardly any influence upon the electrocardiogram.

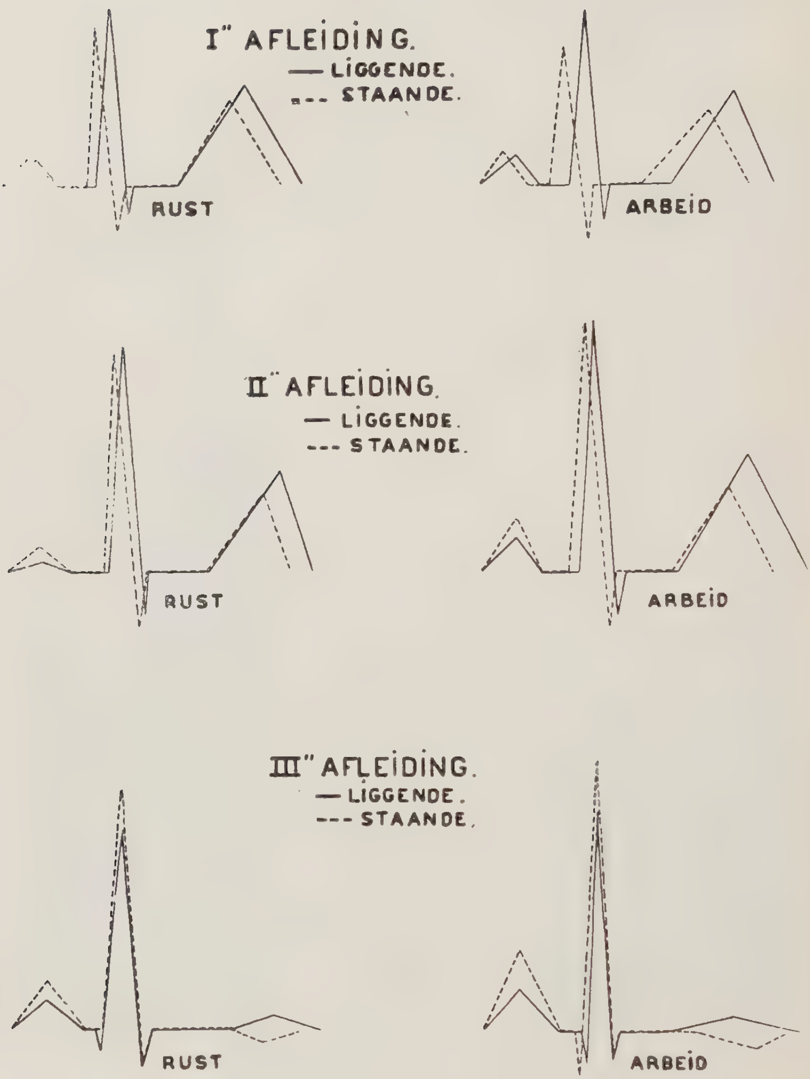
IV. SUMMARY.

The differences noticed in the peripheral blood circulation are

---

1) C. R. de da Soc. de Biol. T. 2, 1922, p. 458.
2) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30, p. 73.
3) Ergebnisse d. Physiol. Jahrg. XIV, 1914.

Fig. 8.



caused by a diminution of the volume of blood into the arm during every pulsation in the vertical position.

The estimation of the beat-volume of the heart shows that the

diminution of this volume in the standing position is responsible for these changes.

The acceleration of the heartbeat in a vertical position is not yet explained. The supposition mentioned by Dietlen, that „relative Gehirnanaemie" causes this acceleration by a decrease in vagus tonus becomes very probable. During rest the minute volume of the heart is somewhat smaller in the standing position and causes a slight anaemia of the cerebrum, after muscular work the minutevolume is much smaller in the vertical position and now causes a more pronounced anaemia, and in consequence of this a distinct acceleration of the heartbeat.

The decrease of the minutevolume (and beat volume) in the standing position during rest is explained (LINDHARD [1]), TIGERSTEDT [2]) as follows: In the vertical position there will be some venous stasis in the legs. The venous pressure in the v. cava inferior will sink and cause a diminution of the minutevolume of the heart.

The diminution of the venous inflow of the heart in vertical position is also shown for eels in the well-known experiment of L. HILL [3]). CAVAZZANI [4]) showed the same fact for the dog.

MOSSO [5]) made experiments on the distribution of blood in man in different positions. The patient was brought in equilibrium in a horizontal position on a reversible bench. After some moments the equilibrium was broken by the flow of blood from the legs to other parts of the body. This quantity of blood was estimated (by weighing) to be ± 100 cc. and after vasodilation (warm bath) ± 260 cc.

Apart from this transposition of blood caused by gravitation, there exists, as is shown by L. HILL [6]) a nervous regulation (n.n. splanchnici of the distribution of blood by changes of the position).

The very marked decrease of minute and beatvolume of the heart in the upright position (after muscular work) is probably explaned by the vasodilatation that then exists in the legs,

---

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30, p. 395.
2) Physiol. d. Kreislaufs. Bd. III, p. 72.
3) Lancet. Vol. 198, p. 359.
4) Arch. ital. de biologie T. 19, p. 394.
5) „ „ „ „ T. 5, p. 1884.
6) Journal of Physiol. Vol. 18, p. 22.

causing a distinct venous stasis in the legs in the standing position.

Fig. 9.

vertical lying sitting

Plethysmogram after muscular exercise.

Experiments with the plethysmograph after muscular work show that the average amplitude of the plethysmogram in 8 subjects is 3.1 mm. in the vertical position 5.4 mm. in the lying position and 4.6 in a sitting position with the legs horizontal and the body vertical (fig. 9).

From these experiments we may conclude, that after muscular work the great difference in the amplitude of the plethysmogram (and beatvolume of the heart) in vertical and horizontal position is mainly caused by the flow of a great quantity of blood to the legs.

CONCLUSIONS.

The results of this examination can finally be resumed in the following conclusions.

1. During rest the minute volume of the heart is 10 % and the beatvolume 15 % smaller in the upright than in the horizontal position.
2. An important cause of this decrease of the minute and beat-volume is the displacement of blood which results from gravitation, so that the supply of venous blood which goes to the heart is diminished.
3. As a result of this alteration in minute and beat-volume several changes in the peripheral circulation take place. In the upright position:
   a. the pulse frequency is greater.
   b. the pulse pressure is smaller.
   c. the amplitude of the plethysmogram is smaller.

4. After action the minute and beat-volume of the heart is smaller in the vertical position than during rest.
5. This decrease in the minute and beat-volume is explained by a larger displacement of blood to the lower extremities through gravitation, as the vessels in the legs are greatly distended.
6. The decrease of minute and beat-volume after action in the vertical position is the cause of the symptoms of cereberal anaemia (frequent pulse, nausea, vomiting, collapse) which often appear in this position, after heavy exertion.
7. The differences in minute and beat-volume during the vertical and horizontal position are considerably greater after action than during rest. The minute volume is 40 % and the beat volume 50 % smaller in the vertical position.
8. The change in the peripheral circulation mentioned in point 3 is considerably increased after action.
9. The oxygen intake is always greater in the vertical than in the horizontal position, which can only be explained, considering the great decrease of the minute volume after action in the upright position, by a more complete utilisation of the oxygen in this position.
10. The great changes in the beat-volume, such as appear after action through alterations in the position have no important influence on the E. K. G.

EMANATION AND HEART.

BY

A. J. WIERINGA.[1]

The special radium emanation is a radioactive gas, of a high molecular weight. (222). The gas condenses at a low temperature (approximately the temperature of fluid air). It is continually being given off in a constant quantity from radium compounds.

An arbitrary solution of radium enclosed in some receptacle produces emanation; the equilibrium between the quantity of newly-formed and constantly decomposing emanation is practically attained in 3 to 4 weeks' time.

An emanation volume of 0.62 mm^3 is in equilibrium with 1 gram of radium. This quantity is called a „Curie".

The emanation gas only sends forth alpha rays; the remaining atom is Radium A (in 3.85 days half of a given quantity enclosed in a receptacle is transformed).

If exposed to the air for a few hours most of the emanation disappears cut of a solution very quickly; it is, therefore, scarcely soluble in water, which follows clearly from the formula:

$$\frac{\text{Em} \times \text{volume of air}}{\text{Em} \times \text{volume of fluid}} = 0.3 \text{ at } 15^{0}.$$

In salt solutions it is even lesse soluble. It is absorbed in a small degree by rubber.

According to Ramsay the radium salt from which one wishes to obtain the emanation is dissolved in a flask of water, to which a small quantity of HCl is added. The air is then entirely removed, after which the flask is left to itself for a month, during which time H_2 and O_2 are formed together with emanation.

---

[1]) Abstract of his Thesis. Utrecht 1925.

The gas is then sucked up into a vacuum, by boiling the fluid in the flask so that the emanation passes entirely into the vacuum, together with helium, H_2O vapour, H_2 and O_2 and a little CO_2.

According to another method emanation is obtained out of an emanatorium, in which the emanation dissolves out of a „bougie" on which unsoluble radium sulphate has been deposited. In this emanatorium the emanation is mixed with other transformation products.

The development of emanation out of solutions can also be used for tracing and measuring small quantities of radium; it is even possible to determine 1×10^{9} mgr. of radium by this method. A radium solution is made from which emanation is removed by boiling. The emanation gas is removed to an emanation electroscope and we wait for four hours until the emanation is in equilibrium with radium A, B, and C. We then charge the gold leaf and determine the velocity with which it reaches iets starting point.

The same can be repeated with a standard solution and the results compared.

For our determinations a modified quadrant electrometer was used instead of an electroscope, to which an air-tight box, an „emanation-receptacle", was attached; in which the emanation could be „deposited" and the ionization of the air thus determined.

In 1915—1916 ZWAARDEMAKER conceived the idea of substituting potassium in the so-called physiological fluids by other radioactive elements. He first had to determine, however, whether these supposed substitutes could preserve the balance sufficiently. With T. P. FEENSTRA [1]) he found a number of substances which answered the surpose; so that they could now proceed to the examination of the actual question regarding: the substitution of potassium by other radioactive elements.

According to CAMPBELL [2]) all potassium salts show a radioactivity which answers to approximately $^{1}/_{1000}$ of the beta-activity

---

[1]) H. Zwaardemaker and T. P. Feenstra. Kon. Akad. v. Wetensch. 1916. Vol. 24. p. 1822. Vol. 25. p. 37.

[2]) Campbell and Wood. Proc. Cambr. Phys. Soc. 1907. Vol. 14. p. 15, 211. 1909. Vol. 15. p. 11.

of uranium. CAMPBELL was not able, however, to trace atom-transformations. Potassium rays are heterogenous, of different penetrating power and can moreover, be attracted by a magnetic field, all which proves their corpuscular character. The mass of these corpuscules is the same as that of electrons, they are negatively charged and possess a velocity equal to $\frac{2}{3}$ of the velocity of light.

S. RINGER had already found that potassium could be substituted by rubidium. His results were easily confirmed. Potassium was subsequently substituted by uranium, thorium, radium, ionium and radium emanation, which latter proved most difficult in consequence of the fact that emanation is a gas and can escape. In all these cases it was proved that potassium could be substituted by these radioactive elements. We will briefly discuss the results. With respect to uranium it appeared that the frog's heart beat regularly as long as the quantity of uranium was approximately radio-equivalent to the quantity of potassium in the RINGER solution, for instance potassium 53 mgr. per L. and uranium 12 mgr. Uranyl-nitrate was usually used [1]), but also other uranium salts. For the thorium substitution thorium nitrate [2]) was used, 40—50 mgr. per L.; as the thorium nitrate was soon precipitated the experiments could only last a few hours; for this reason colloidal thorium hydroxide [3]) was used with the heart could pulsate for hours, (using 50 mgr. per L.). In the case of radium [4]) the above-mentioned balance cannot be maintained in the fluid, the substitution experiments succeed nevertheless. Ionium in the form of colloidal ionium-thorium-hydroxide [5]) was used in quantities of 0.5 — 1 mgr. per L. This was more than the radioequivalent quantity; a great disadvantage is that the ioniumsol. soon precipitates in the RINGER solution.

In 1921 H. ZWAARDEMAKER and T. P. FEENSTRA published

---

[1]) T. P. Feenstra. Onderzoekingen Physiol. Lab. Utrecht. 1916. 5e series. Vol. 17, p. 137.

[2]) H. Zwaardemaker. Americ. Journ. of Physiol. Vol. 45, 1918, p. 147.

[3]) A. M. Streef. Thesis Utrecht. 1918. Onderz. Utrecht. 5e series. Vol. 19 p. 1.

[4]) H. Zwaardemaker. Pflüger's Archiv. f. d. ges. Physiol. 1917. Vol. 169, p. 122.

[5]) W. H. Levend. Thesis Utrecht. 1921, p. 53.

experiments done with radium-emanation [1]). The hearts of eels and frogs were first perfused with potassium-Ringer, subsequently with a radio-inactive fluid until the heart had entirely ceased to pulsate, and then with the same fluid to which a quantity of emanation had been added.

The emanation was procured from a small emanatorium filled with Ringer solution without porassium; and the doses of emanation which were used varied from 0,0036—0,036 microcuries. During the first quarter or half-hour the hearts beat splendidly, in spite of the disturbed balance in the fluid, which was not reestablished by emanation. It was not possible, however, to continue the experiments for long, partly because of this disturbed balance, partly because the emanation escaped. As emanation is an indifferent gas, possessing no ion or chemical action, the reviving power it possesses on the heart must depend on radio-activity. The emanation experiments were extended in many directions. W. H. LEVEND [2]) experimented with emanation chiefly with respect to ionium hydroxide, and found that all the qualities which might be expected from an alpha radiator were present in the substituting experiments. J. B. ZWAARDEMAKER [3]) also succeeded in maintaining the automatism in lampreys for a certain time with emanation fluid, and finally STEIJNS [4]) executed a series of experiments in which he was able to continue the perfusion with emanation RINGER (without potassium!) for several hours by means of a small contrivance which will be described later on. A few publications from other laboratoriums have also appeared on the subject, though generally with another object in view. MAASZ [5]), who had already examined the effect of radium emanation on the isolated frog's heart, before FEENSTRA found a decrease in the frequency and an increase of the diastole etc:, but as he did not primarily extract the potassium his work cannot be looked upon as substitution-experiments.

ZONDEK [6]) intended to repeat ZWAARDEMAKER and FEEN-

---

[1]) H. Zwaardemaker and T. P. Feenstra. C. R. Soc. de Biol. 1921. Vol. 84, p. 377.

[2]) W. H. Levend l.c. p. 47.

[3]) J. B. Zwaardemaker. Thesis. Utrecht. 1922, p. 16.

[4]) M. J. Steyns. Thesis. Utrecht. 1924, p. 70.

[5]) Th. A. Maasz. Med. Kliniek. 1911, p. 1143.

[6]) S. Zondek. Biochem. Zeitschr. 1921. Vol. 121, p. 76.

STRA'S experiments, using 100—15000 Mache-units as emanation doses. Het obtained totally different results, but as the technique of his experiments was quite another, we cannot compare the two series, probably no care was taken to avoid the escape of the emanation gas.

A. FRÖHLICH [1]) found that radium emanation has a good influence on the action of the injured heart, but cannot accept ZWAARDEMAKER'S theory. The emanation action is, according to him, the result of „energetic processes of quite another sort, which must be considered as atomic katabolic energies and not as energies caused by affinity." Fröhlich, however, used an ordinary RINGER solution to which emanation had been added; in his experiments, therefore, emanation is an extra stimulus next to potassium, whereas we use it as a substitute for the latter.

§ 1. Mode of experimenting.

Frogs and lampreys were used to experiment on. (Rana esculenta, or temporaria, and petromyzon fluviatilis).

In the case of lampreys we first destroyed the nerve system of brain and spinal cord, them removed the back portion of the body as this was not needed, opened the cartilaginous pericardium, and laid a ligature round a small artery running forwards from the bulbus arteriosus as otherwise leakage arose. Then the lamprey's body was fixed to a cork plate and a straight cannula inserted in the vena cava. In this manner the perfusing fluid could leave the circulation system through the gill-artery which had previously been opened [2]). In the case of the lamprey the whole heart with its four subsequent cavities was perfused. The contractions of atrium and ventricle could be registered by fixing them each separately to its own suspension hook.

In the case of the frog's we laid the heart bare in the usual manner, pened the sinus venosus and destroyed the septum atriorum. A Kronecker cannula „à double courant" was inserted and a ligature laid close to the sulcus atrioventricularis. The atrium was cut off along the ligature so that only the ventricle

---

[1]) A. Fröhlich. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923. Vol. 35, p. 1.

[2]) For further particulars see J. B. Zwaardemaker's Thesis; p. 7. Utrecht 1922.

was attached to the cannula. As I was afraid of too much irritation of the heart itself during the electrocardiogram we perfused from the vena cava, allowing the fluid to escape through the aorta.

The perfusing apparatus consisted of the usual 3 Mariotte bottles fixed at on equal height from the organ and connected with the latter by means of narrow glass tubes furnished with glass stoppers. Any rubber tubing used was kept as short as possible to avoid absorption of the emanation, and each bottle used was kept for its own fluid and daily thoroughly cleaned before use. The tubes for the air supply of the Mariotte bottles were fixed approximately 7 cM. above the heart so that the latter always worked under a pressure of 7 cM. of water:

The perfusing fluid sonsisted of:

sodium chloride	6.5 gr.
bicarb. of sodium	0.2 gr.
destilled water	1000

So this we added potassium chloride and Calcium chloride solution according to our need.

Points to which minute attention must be paid are: chemical control of the salts used as even those sold as „pro analyse" are not entirely pure: the fluid must be saturated with oxygen; so much bicarbonate of sodium must be added that the acidity is approximately p. H. = 7.4; the temperature of the fluids must be kept equal, as much as possible.

The emanation I used was, for a great part taken from an emanatorium, for descriptions of which the reader should refer to STEIJNS' thesis in a former number.

Prof. RINGER had measured the radioactivity of this apparatus and had found that 1 c.c. of this water possessed a radioactivity of 5.79×10^{-9} Curie; the apparatus could provide us with at least 300 c.c.m. per day without a decrease in the radioactive power. Care was taken not to lose any of this power while leading the fluid into the Mariotte bottles.

The other emanation I used was procured somewhat in the manner described by RAMSAY. In a flask of 100 c.c. a solution of Ra Ba bromide was kept for a month carefully closed, at the end of which time we may suppose that an equilibrium between

the emanation formed and the solution of the radium salt has been reached.

The quantity of emanation can then be calculated.

A	To	1127 c.c.	of	water	0.0082	mgr.	of	Ra.
B	,,	1 L.	,,	,,	0.002	,,	,,	,,
C	,,	1 L.	,,	,,	0.0002	,,	,,	,,
D	,,	1 L.	,,	,,	0.02	,,	,,	,,

The emanation which is in equilibrium with these quantities is respectively per 100 c.c. of Ringersolution A. 0.8 micro-Curies, B. 0.2 micro-Curies, C. 0.002 micro-Curies, D. 2 micro-Curies. The emanation was removed from the fluid in the following manner. A large glass flask was used provided with a glass cock: a) and on the other side a second cock; b) attached to a short thick-walled rubber tube. A vacuum was made in the flask, the rubber stopper of the emanation flask carefully removed and connected by means of cock b. to the second flask. Then cock a is opened; a few air bubbles escape out of the solution; in order to drive out all the emanation the solution is heated to boiling, then cock a closed again and the flask with the radium solution removed. We can now accept that all emanation has escaped out of the first flask into the second. Now cock a is opened under a Ringer solution without potassium, so that the whole flask fills itself with the solution. We have now obtained a RINGER solution with a known quantity of emanation. In order to prevent the emanation from escaping from the flask during perfusion I made use of STEIJNS' contrivance.

The disadvantages of this method are, however:

1) that not sufficient oxygen circulates in the fluid; we therefore cause this gas to bubble through the fluid before adding the emanation.

2) that the pressure is not always quite constant, being higher in the beginning than at the end.

3) no fluids could be added to the Mariotte bottle during the experiment.

In order to do away with this difficulty I added a small funnel provided with a cock which gave entrance to the Mariotte flask. We could pour a certain quantity of the fluid into the funnel and then open the cock so that no air could enter the flask with the fluid.

The filling of the emanation flasks must be carried out with the greatest care to prevent escape of the gas [1])

The contractions were registered on a sooted drum by means of an aluminium lever.

Emanation bottle. (Steyns).

A Mariotte bottle is closed with a rubber stopper through which a rubber drain is fixed, which reaches almost to the bottom. Round the tube and the stopper a rubber condoma is bound and the stopper is fixed tightly into the bottle. If now the bottle is filled from the lower opening in a horizontal position the condoma will double up and practically taks up no room in the bottle, while, on the other hand, when the bottle has been connected up with the perfusing system, the air can freely enter the condoma without coming in contact with the fluid in the bottle. In this manner the bottle can empty itself without losing any of the gas. The rubber condoma must entirely have lost its elasticity as otherwise the pressure in the bottle is not always at the same level; this was managed by leaving the condoma in an over-stretched condition in water for a few days.

---

[1]) For particulars see Thesis Wieringa Utrecht 1925. p. 23.

The electrocardiogram was derived from the outer surface of the ventricle with the aid of the unpolarizable electrodes of NOYONS [1]) placed as far apart as possible without touching the atrium. In order to measure the potential differences we used an Edelmann stringgalvanometer with permanent magnet. The platina string was 0.0025 mM. thick, the resistance 5200 Ohms.

We did not register the movements constantly of course, but only when an alteration in the electrocardiogram might be expected, so 10 minutes after a new fluid had been led through the heart.

It is not possible to obtain a constant form of the electrocardiogram of different objects, at least not in this manner. This is comprehensible as each heart needs a different dose of potassium and calcium. But we can distinguish a certain type in the electrocardiogram viz: it begins with a rapid oscillation of the current, followed by a slow one. These may be called respectively R and T. The Q. and S. top were seldom seen. I found many of SAMOILOFF'S [2]) types in the hearts I used; SLOOFF'S [3]) figures also agreed with my electrocardiograms. The differences may be explained by the removal from the body; the dried-up condition of the surface, the resistance of the electrodes, the influence of the suspension. In order to avoid these disadvantages we also perfused several hearts in situ, perfusing from vena cava; this complicates the electrocardiogram, however, as the P. top of the atrium is now also present. The influence of the perfusing fluids can easily be studied in this manner, and it appears that after the emanation perfusion the original fluid gives approximately the same electrocardiogram. Both in the case of the frog and of the lamprey the total duration of the electric phenomenon increases in comparison with the duration of the heart period.

§ 2. Substitution of potassium by Emanation. (Rana esculenta. Petromyzon fluviatilis).

In the spring of 1924 I began my experiments by repeating those performed by ZWAARDEMAKER and FEENSTRA which

---

[1]) Noyons. Zeitschr. f. biol. Meth. u. Techn. 1909. Vol. 1, p. 265.
[2]) Samoiloff. Pflüger's Arch. part. 135, 1910, p. 417.
[3]) J. P. Slooff. Thesis 1922. Utrecht. p. 35 and 41.

proved that an isolated heart which had come to a standstill with potassium-free RINGER solution could be revived with emanation. Sometimes such a heart which has ceased to beat for several minutes suddenly recommences for a few seconds without apparent cause. STREEF[1]) studied these spasmodic contractions and came to the conclusion that they must be ascribed to an insufficient washingout of the hearts, to which my experiments also seen to point.

Revival with emanation.

A lamprey's heart has first been beating on a Ringer solution with potassium chloride 50 mgr. and calcium chloride 100 mgr. for 15 min; then it was put on to potassium-free Ringer solution until it stood still after 20 min. When we were thus certain that the heart would not begin to beat spontaneously it was perfused with emanation solution (the white spot in the fig.) after which the ventricle begins to beat regularly after 20 min. the atrium begins a little later.

After a heart had reached a standstill which lasted 10 minutes and we had proved that one stimulus caused it to contract only once — it was perfused with a potassium-free RINGER solution containing 0.2—2 micro-Curies per L. In all my experiments, a very few excepted, the heart began to beat again regularly with this fluid. Sometimes after only a few moments, sometimes from 15—30 minutes. It seems to me that higher doses revive the heart more quickly than lower ones. In a few cases I was not able to obtain a revival after half an hour's perfusion, I then broke off the experiment. This, however, only happened in the cases of the lowest emanation doses, or when it had taken

[1]) A. M. Streef. Thesis Utrecht. 1918, p. 16.

more than 1½ hours to obtain the standstill. Perhaps if I had waited longer than half an hour this small emanation dosis would have revived the heart, but, for practical reasons we ended the experiments after this time. In the case of the frogs' hearts the frequency often became greater with emanation; the form of the contractions altered, that is to say sometimes they were lower, othertimes they were higher, while the lever fell lower than usual. The contractions remained approximately the same, however if an appropriate average dose was given; with larger quantities the contractions always became much smaller, with the power doses a decrease of the contractions could also be seen, so that I got the impression that the frequency is directly dependant on the emanation dose, a certain optimum existing; if the dose is too large the heart stands still. In the case of the lamprey's heart in situ we always registered atrium and ventricle simultaneously. If potassiumfree RINGER was used the atrium or ventricle stood still before the whole heart ceased to beat, in other words a block arose or a sino-ventricular rythm showed itself.

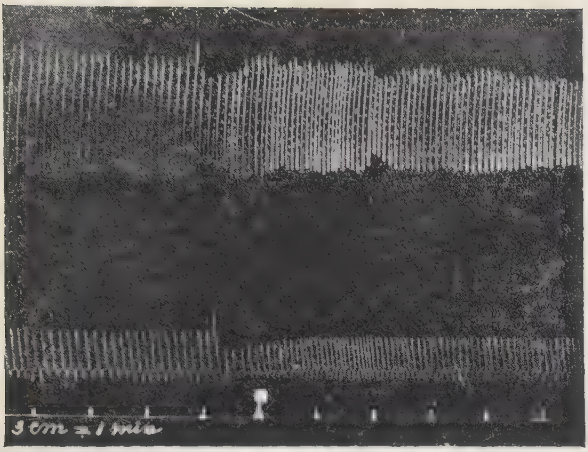
For petromyzon [1]) the frequency increased with the dose of potassium chloride to a certain optium, (75 mgr. per L.) decreasing again when the dose became very high, until at last the heartaction became irregular and ceased. (at 600—700 mgr. KCl per L.).

When changing an ordinary dose to potassium-free RINGER solution the frequency increased temporarily, ending in a standstill; whereas if we changed from a high (200 mgr.) to a low dose (10 mgr.) of potassium-chloride no increase in frequency appeared. This increase could be suppressed by the addition of a suitable dose of purified (so non radioactive) caesium chloride (200 mgr.).

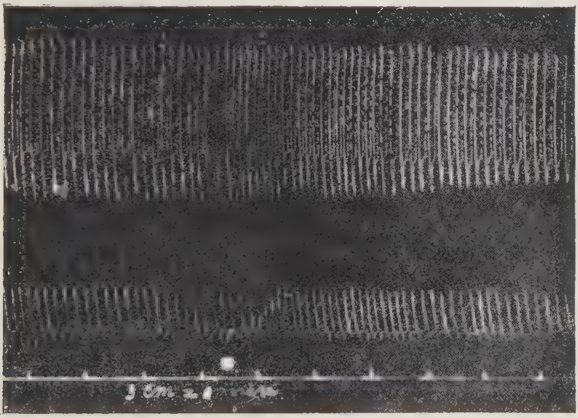
We also studied the influence of radium-barium chloride on the frequency of the heart. I used a solution of 0.1 to 10×10^{9} gr. of radium per L. The optimum dose lay at approximately 0.5×10^{-9} grams of radium. A high dose increased the frequency of the whole heart, a still higher one only atrium while the ventricle beat at a half of the atrium frequency. At 10×10^{-9} gr. Ra the whole heart stood still.

---

[1]) J. B. Zwaardemaker, Arch. néerl. de Physiol. 1923. Vol. 8, p. 414.

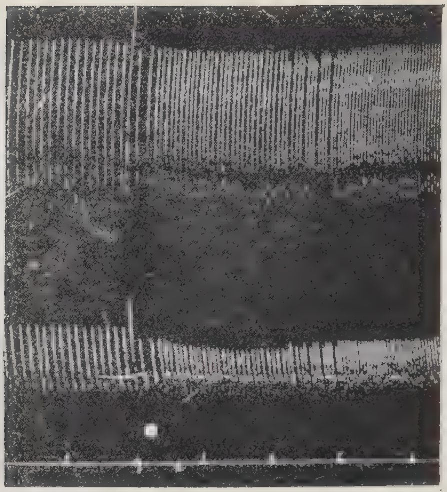


In fig. 3a a lamprey's heart is beating regularly on Ringer solution (KCl 50 mgr. and $CaCl_2$ 100 mgr.). On transition to potassium free R. sol. (white spot) a sudden increase in frequency appears which only disappears slowly.

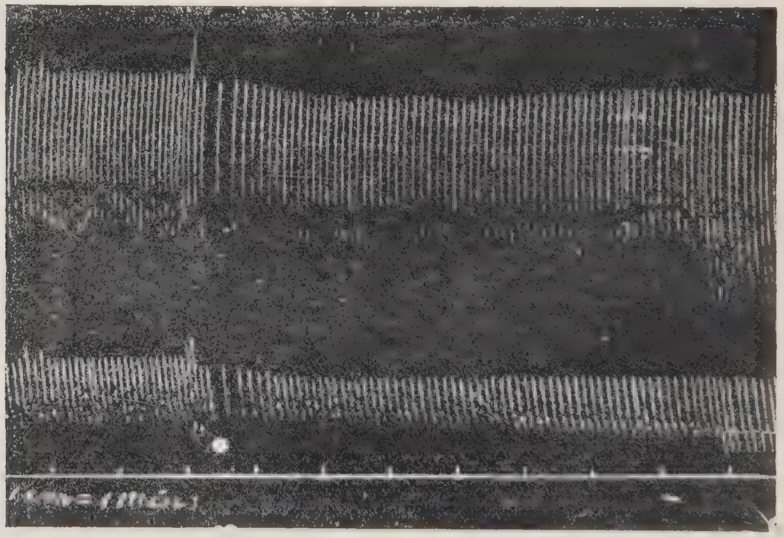


In fig. 3b the same heart is first beating regularly with B. sol. (KCl 50 mgr. and $CaCl_2$ 100 mgr.). At the white spot it is perfused with potassium-free R. sol; to which 200 mgr. of purified inactive caesiumchloride has been added: Now no acceleration is seen.

We then tried the influence of emanation on the frequency which was accompanied by many difficulties. In a lesser degree



In fig. 4a a lamprey's heart is beating on R. sol. as above; on transition to emanation (0,9 microcuries and Ca Cl_2 100 mgr.) at the white spot, a considerable acceleration appears.



In fig. 4b a lamprey's heart beating regulary on a R. sol. as above is perfused (at the white spot) with emanation and calcium as in 4a, out now with 200 mgr. of pure, inactive, caesiumchloride. Now no acceleration is seen.

than in the case of potassium-free RINGER solution an emanation fluid following a fluid without potassium gave a temporary increase of frequency. With radio-inactive caesium chloride this increase did not appear so that this difficulty could be dealt with.

Another difficulty was the change in frequency if the emanation perfusion lasted long. This is either due to escape of emanation or to an accumulaton in the tissues — the latter being the most probable as is is extremely difficult to wash emanation out of the heart. I therefore always worked with increasing doses.

We always began with a potassium fluid for 1/4 of an hour, followed by emanation fluid of different strengths, which were applied in two ways either by allowing the increasing doses to

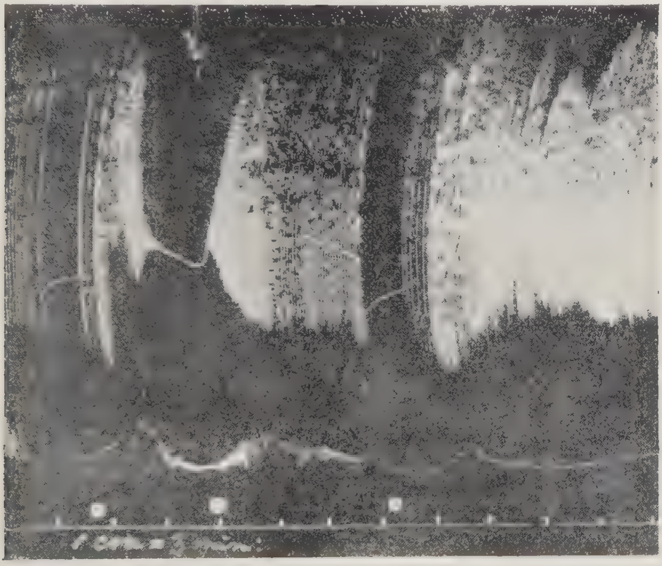


Fig. 5. A lamprey's heart has first been beating for 15 min. on a R. sol. as above, then perfused with potassium free R. sol. until a standstill appears. At the first white spot it is put on to a fluid containing emanation 0.9 microcuries and calciumchloride 0 mgr. A distinct revival appears which lasts only a short time through lack of Calcium. On transition again to potassium-free R. sol. (2nd white spot), reappearance of pulsations which soon cease through lack of radioactive power. At the last spot perfusion with emanation 0.9 and $CaCl_2$ 20 mgr. when a revival is seen.

follow eachother immediately or by using a potassium fluid between each of the subsequent emanation doses.

The results were the following:

The frequency increases with a higher dosis up to a certain optimum after which a decrease appeared which generally soon gave place to a standstill. During the optimum the frequency was approximately the same as during normal potassium RINGER perfusion.

The lamprey's heart showed the same temporary increase of frequency with low emanation doses as with the low potassium chloride content. The maximum doses of emanation which could be used was 4 micro Curies per L. The lower limit is far more difficult to determine — 0.005 micro-Curies per L. is the lowest I could work with.

The best heartaction was obtained for frogs with 0.3 — 1 micro Curies per L., for lampreys with 0.1 to 0.5 micro Curies.

The perfusion cannot be carried out for more than a few hours as then emanation begins to be transformed into Radium A. Moreocer, if larger doses are used, the emanation begins to accumulate in the heart and, in consequence, the pulsations cease.

§ 3. Paradoxon. — Emanation. — Potassium.

In former articles[1]) explanation has been given of paradoxon viz: that perfusing fluids containing beta and gamma rays brought together with others containing alpha rays produce an immediate cessation of the heartbeats, so that we must conclude that alpha and beta which are synergists in ionization and photography have an antagonistic action in the vital system.

If I let a heart beat for 10 minutes on emanation of 0.1 to 1 micro Curie per L. and then change it to a RINGER solution of 50 to 100 mgr. per L., I often saw a sudden cessation of the beats which lasted for a considerable time, the original frequency gradually reappearing (see fig. 6).

We first added different quantities of potassium chloride to a constant emanation dose, and subsequently a constant potassium dose to varying emanation quantities.

---

[1]) H. Zwaardemaker. Ergebnisse der Physiologie, 1921. Vol. 19. p. 326. H. Zwaardemaker. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1917. I. p. 1176.

Summarizing we arrive at the conclusion that a paradoxon emanation potassium appears if per L. the quantity of potassium in the perfusing fluid is approximately radioequivalent with the emanation dose. If the potassium dose is smaller or larger no paradoxon appears. If it is smaller than the radio-equivalent

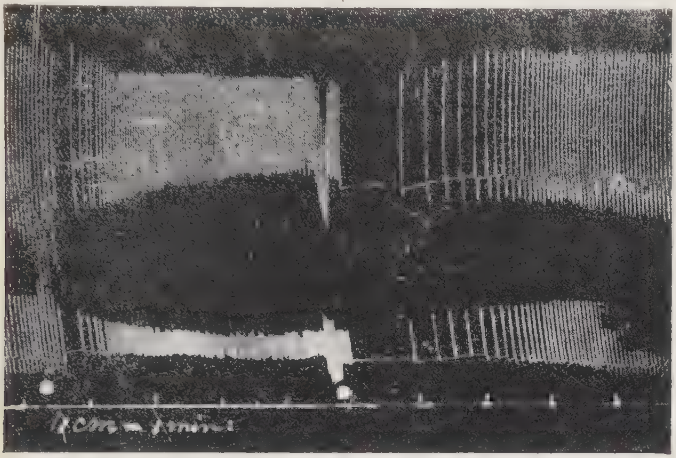


Fig. 6. A lamprey's heart is beating regularly on a R. sol. (KCl. 100 and $CaCl_2$ 100 mgr.). On transition to emanation (1,9 microcuries) and $CaCl_2$ (100 mgr.) a standstill (paradox) at the first white spot: for $^1/_2$ min. followed by regular bearts. At the second spot potassium Ringer solution, in consequence of which longer standstill of nearly 2 min. and slowly renewal of a regular heart action.

quantity we obtain a late paradoxon which can last a long time; this might be explained by the fact that much emanation must be washed out before the potassium automatism can be reestablished. Under these circumstances we often see no paradoxon. Vice versa, when changing from a potassium to an emanation fluid the phenomenon does not appear so often, the interval is generally shorter. The paradoxon appears generally with an emanation quantity higher than the equivalent potassium dose, for instance 2 micro Curies of emanation, and 50 mgr. of potassium.

§ 4. Equilibrium. — Emanation. — Potassium.

The antagonism between emanation and potassium which

appears during the paradoxon can also be found if the fluids are mixed. We can also cause a heart to beat again after is has stood still with a toxic potassium dose by adding a strong quantity of emanation [1]).

In the first two cases, i.e. in which the heart stands still, the elements are in a radioactive equilibrium, in the third there must be a surplus which revives the automatism.

The equilibria between various substances were represented in a graph [2]), the lighter elements on the abscis, the heavier ones on the ordinate.

For the higher doses of an alpha radiator more of the betaradiator had to be added than we might expect from the proportions, so that the lines became slightly concave at the bottom. The Calcium quantity in the fluid exerts an influence on the direction of these lines, more Calcium pressing the line acutely downwards. For the Uranium-potassium equilibria this has been shown by H. C. A. DETMAR [3]), for the thorium-potassium equilibria by STREEF [4]), for the potassium-ionium hydroxide equilibria by W. LEVEND [5]).

The determinations were, for the greater part, done on frogs' hearts. The radiophysiological equilibrim has three characteristics.

1). During a standstill in an equilibrium a touch calls forth a contraction.

2). A heart standing still in an equilibrium begins spontaneously to beat if it is perfused with a radio-inactive fluid.

3). Such a heart can be caused to beat again by raising the dose of one of the components of the fluids.

It is comprehensible that an apparently dead heart will not show the second characteristic, an intoxicated heart not the third.

An equilibrium between potassium and emanation had been

---

[1]) This reminds us of Zwaardemaker's case. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1918. I. p. 607, in which 3 gr. of KCl per L. were deprived of their toxic influence by 14 mgr. of U. nitrate.

[2]) H. Zwaardemaker. Proceedings Royal Acad. Amsterdam. 1917. Vol. 9. p. 1043.

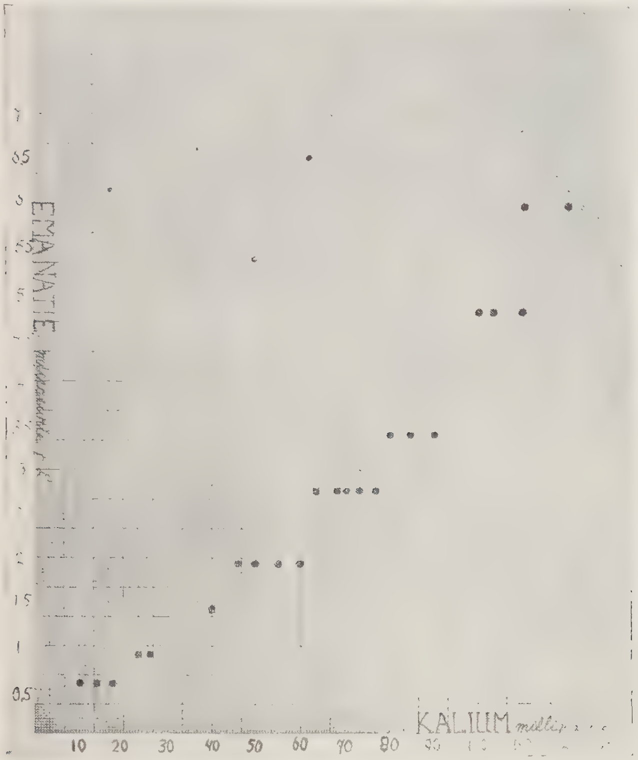
[3]) H. C. Detmar. Thesis, Utrecht. 1919. p. 10.

[4]) A. M. Streef. Onderzoekingen Phys. Lab. Utrecht. 5th series — Vol. 19. p. 32.

[5]) W. H. Levend. Thesis Utrecht 1921. p. 42.

found by VOORSTAD[1]); viz: 50 mgr. of potassium and 1.4 microcuries of emanation per L. by opening both stopcocks at the same time; he maintained this equilibrium during 4 minutes. I also found several equilibria, not by opening both taps but by adding potassiumchloride to the emanation fluid through a closed funnel, as I described in a former chapter.

Lampreys' hearts were used; they were first perfused with potassium RINGER (for instance 50 KCl, 100 CaCl.) After 15



This figure shows the equiliorium points as described in chapter 5. On the abscis we see the potassium dose in mgr. per liter. On the ordinate the emanation dose in microcuries per L. Each point gives us the combination of an equilibrium fluid.

---

1) Voorstad. Thesis. Utrecht. 1923, p. 41.

minutes, in which the heart pulsated well, it was perfused with potassiumfree RINGER ; in 20 minutes it stood still. If an enanation fluid was now used it began to beat fairly regularly; to this emanation fluid potassium chloride was added until a standstill appeared. The following equilibria were noted:

0.5	microcuries	of	emanation,	on	an	average	15	mgr.	of	potassium	p.L.	etc.
0.9	„	„	„	„	„	„	25	„	„	„	„	„
1.4	„	„	„	„	„	„	45	„	„	„	„	„
1.9	„	„	„	„	„	„	50	„	„	„	„	„
2.8	„	„	„	„	„	„	75	„	„	„	„	„
3.0	„	„	„	„	„	„	80	„	„	„	„	„
4.2	„	„	„	„	„	„	100	„	„	„	„	„
5.2	„	„	„	„	„	„	125	„	„	„	„	„

I also studied the influence of Calcium chloride on these equilibria, to see if it was the same as in the case of uranylnitrate, thorium nitrate and ioniumhydroxide. It appeared that, practically no influence showed itself, as in the case of colloidal thorium; but the experiments are comparatively insufficient as we are tied to narrow limits, in emanation perfusion (between 30 and 100 mgr. of $CaCl_2$ per L.).

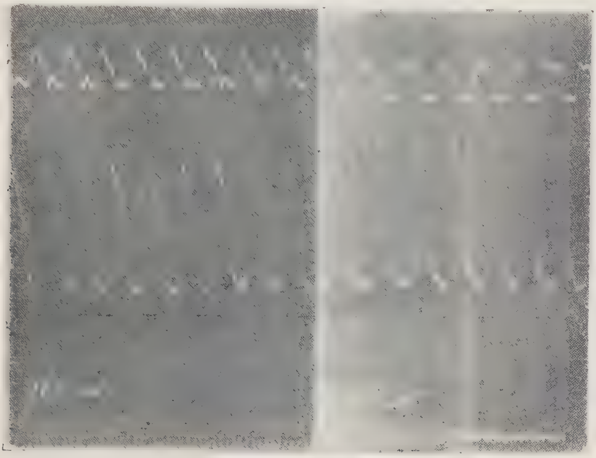
§ 5. The Electrocardiogram of the heart beating on emanation instead of potassium.

Rana esculenta. This electrocardiogram, which I studied in the manner described in a former chapter, appeared to differ little from the normal electrocardiogram; it is only after half an hour that differences appear; only the R. top sometimes became a little higher and smaller in the breadth during the first quarter of an hour of the perfusion of the isolated ventricle, while the breadth of the T. top gradually increased. The distance from the foot of the R. top to the T. top also became a little greater. In the second quarter of an hour all sorts of changes appear, the direction of the R. top alters, the T. top becomes considerably lower and broader. After half an hour the electrocardiogram becomes simpler, we obtain a diphasic current. If we change from Emanation to potassium during the first quarter of an hour the electrograms before and after the standstill do not differ much. If the change takes place during the 2nd or 3rd quarter the differences before and after the paradoxon are considerable;

if no paradoxon appears the alterations in the electrogram appear gradually during the change of fluids.

P e t r o m y z o n f l u v i a t i l i s.

Here the atrium was present so that a P. top could often be distinguished. In the first quarter of an hour the R. top became



In these figures the contractions of a lamprey's heart are depicted above, (the contraction is directed downwards). Below this the electrocardiogram and underneath this the time. The distance between each stripe is 0.2 sec. In fig. 8 a a heart's beating on ordinary R. sol. (KCl 50 mgr. and $CaCl_2$ 100 mgr.). (In fig. 8 b it is beating on emanation 0.9 microcuries and $CaCl_2$ 100 mgr.

smaller, the breadth remaining the same. The T. top remained the same, and also the distance from the foot of the R. top to the T. top, which latter was sometimes a little smaller, however.

In the second quarter of an hour the R. top becomes somewhat smaller, sometimes the direction changes and the top becomes broeder. The T. top has become broader and flatter. The distance between the P. and B. tops has become remarkably shorter. Later on this electrocardiogram also becomes simpler.

During a transition from emanation to Ringer solution without a paradoxon the same changes took place.

The most important fact seems to me that an emanation electrogram differs from that of an inactive fluid. I cannot abstract myself from the general impression, however, that the

Fig. 9.

The mechanical deviations and the electrocardiogram are noted in the same place, as in former figures.

First we see the lamprey's heart beating on emanation 0.9 microcuries and $CaCl_2$ 60 mgr. At the white spot it is perfused with R. sol. in KCl 50 mgr. and $CaCl_2$ 100 mgr. We see a paradox and then slowly a renewal of the beats.

right dose of emanation with an appropriate caesiumchloride (radioinactive!) quantity would give a normal electrogram. Once I was able to procure auch an electrogram, e. g. with 0.4 microcuries of emanation, 100 mgr. of $CaCl_2$ and 200 mgr. of Caesium chloride.

Calcium and Emanation dose.

The balance between potassium and calcium had been examined by FEENSTRA for different quantities of calciumchloride a graph was made representing the ion-concentration in grammolecules of the quantities of calcium on the abscis and of the potassium on the ordinate, so that two lines were obtained in between which lay a „balance" zone in which corresponding values of $CaCl_2/KCl$ would cause the heart to beat normally. Such curves have been found for Uranium (FEENSTRA [1]) for colloidal thorium ionium (STREEF [2]) and in somewhat the same manner for colloidal ionium hydroxide solution. (LEVEND [3]))

In the case of emanation, however, no balancing with calciumchloride could be found; a standstill caused by increase of emanation in the fluid could not be counteracted with more calcium; STEIJNS' experiments had also shown that the law of balancing ions did not hold good here [4]).

I studied the minimum and respectively maximum dose of calcium necessary to keep a heart beating together with emanation. The following table was found.

Minimum Ca. belonging to a certain emanation concentration.

Emanation	6.0	microcuries	p. L.	$CaCl_2$	0	mrg.	and	5	mgr. p. L.
„	4.8	„	„ „	„	0	„	„	5	„ „ „
„	4.2	„	„ „	„	—	„	„	5	„ „ „
„	3.4	„	„ „	„	5	„	„	10	„ „ „
„	2.8	„	„ „	„	10	„	„	20	„ „ „
„	1.9	„	„ „	„	15	„	„	25	„ „ „
„	0.9	„	„ „	„	20	„	„	30	„ „ „
„	0.57	„	„ „	„	25	„	„	35	„ „ „
„	0.48	„	„ „	„	35	„	„	40	„ „ „
„	0.2	„	„ „	„	45	„	„	48	„ „ „
„	1.3	„	„ „	„	50	„	„	55	„ „ „

Maximum Ca. belonging to a certain emanation concentration.

---

1) T. P. Feenstra, Thesis, Utrecht. 1921, p. 30 and 35.
2) A. Streef, Thesis, Utrecht. 1918, p. 27.
3) W. Levend, Thesis, Utrecht. 1921, p. 37.
4) M. Steijns, Thesis, Utrecht. 1924 p. 70.

Emanation	of	6.0	microcuries	per	L.	approx.:	50	mgr.	of	$CaCl_2$
,,	,,	4.8	,,	,,	,,	,,	60	,,	,,	,,
,,	,,	3.4	,,	,,	,,	,,	75	,,	,,	,,
,,	,,	2.8	,,	,,	,,	,,	90	,,	,,	,,
,,	,,	1.9	,,	,,	,,	,,	100	,,	,,	,,
,,	,,	0.9	,,	,,	,,	,,	200	,,	,,	,,
,,	,,	0.48	,,	,,	,,	,,	250	,,	,,	,,

It would be better, therefore, to denote the relation between emanation and Ca. as emanation $\times$ Calcium $=$ constant.[1]) In the same manner we found that no balancing law existed between Radium and Ca.

Tonus in connection with emanation.

By „tonus" we understand the perseverance of the contracted condition of the heart muscle during diastole. The measure varies between the maximum relaxation and a tonic contraction. The tonusincrease only appears if the alpha or betadose is to hogh; accordingta v. d. WILLIGEN[2]), removal of Calcium causes the disappearance of the tonus increase. SLOOFF [3]) found that alpha-perfusion always gave an increase of tonus. With emanation we often see the tonus rise in a frog's heart, much resembling the tonus increase when potassium-free RINGER is used. Sometimes no rise was seen; once I noticed a decrease if tonus. I could not arrive at any conclusion; the calcium dose did not seem to have much influence. If the emanation dose was its optium there was least chance of a change in tonus appearing. If such an increase had shown itself we could generally relieve it by normal RINGER perfusion.

In the case of the lamprey's heart I found approximately the same phenomena.

If the heart relaxation takes place more slowly, while the frequency remains proportionally the same, a new systolus often appears before the diastole is entirely over. J. B. ZWAARDEMAKER called this interception as he supposed that the diastole was intercepted.

---

[1]) H. Zwaardemaker, T. P. Feenstra and M. Steijns. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam. 19 Maart 1924.

[2]) v. d. Willigen, Thesis, Utrecht. 1924. p. 53.

[3]) J. Sloof, Thesis, Utrecht. 1924. p. 25.

On a few occassions I also found this, but only with a higher emanation dose, for instance of 2 microcuries per L. in the case of both frogs and lampreys. It seems to me that this interception is connected with the change in tonus but not with the frequency; probably the increase in tonus is the cause. Just as in the case of the electrogram an increase of the duration of the electric phenomenon appears especially with high emanation doses, so we see that there is every chance that the following relaxation will be intercepted, if the contractions follow eachother quickly.

Influence of Choline.

We already know several substances which increase the action of radio-active elements, for instance, fluoresceïne [1]). It is especially the alpha elements whose action is thus strengthened.

Another substance of the same sort is choline [2]) which already sensitizes in quantities of 1 mgr. per L., but which especially increases the action of the beta rays. In the case of emanation we can also note the sensitizing influence of this substance. We tried it under 3 conditions.

1. when perfusing with normal RINGER.
2. „ „ „ emanation finid solution
3. „ „ „ an equilibrium mixture of potassium and emanation in the fluid in which latter case we see that choline shifts the equilibrium to the side of potassium.

Summary.

According to different former studies we know that a perfusion fluid must answer to the following points.

1). Constant osmotic pressure.
2). An appropriate oxygen content.
3). A constant, preferably low temperature.
4). A low degree of alcalicity.
5). A well-balanced ion-concentration.
6). The presence of radioactive power.

---

[1]) H. Zwaardemaker. Royal Acad. Amsterdam. Sept. 27, 1917.
[2]) S. Neuschloss. Pflüg. Arch. 1925. Bd. 207, p. 27.

The emanation fluid I used answered to the first four conditions, but not to the fifth; the sixth was also satisfied though we used an alpha instead of a beta radiator (the normal potassium RINGER solution). If the balance of the ions was rendered the same as in the ordinary RINGER by adding purified (so inactive) Caesiumchloride to the emanation solution it appeared that the pulsations became more regular and the relaxation in diastole more natural. There are, nevertheless, differences between emanation and RINGER solution as we may see from the electrogram, but these differences are far smaller than in the case of other alpha radiators — as SLOOFF showed.

The particles emitted by the alpha radiators are posively, those by the beta-radiators negatively charged —, it is possible that the distinct physiological action can be caused by this difference.

The equilibria give us a clearer insight into the cause as we cannot explain the standstill brought about by such an equilibrium, otherwise than by such an electrical antagonism, — emanation not possessing any chemical affinity, so that no chemical compound can be formed. As emanation is accumulated more quickly than potassium we cannot cause the standstill to last longer than a certain period, the emanation soon gaining the upperhand and calling forth a new automatism.

FEENSTRA accepts that the balanced condition of the ions answers to a static electric share on the surface of the cells which is approximately the same everywhere. This static change is maintained by the „Lösungstension" of the not dissociated potassium, sodium and calcium points. When perfusing with potassium-free RINGER the difference in change becomes very strong in half an hour's time. Addition of emanation to the fluid revives the automatism, but does not restore the equality of the static negative charge of the cell surfaces, which is the result of the „Lösungstension" of the metal points. The revival has nothing to do, therefore, with the question of the balanced ions. In the case I described of the equilibria which lasted a long time, however, and which appeared when using a completely balanced fluid, in which LOEB'S potassium, sodium and calcium ions were present in the right proportion, only the sixth necessary point was missing, i. e. the radio-activity. Increase of potassium or of emanation produces a fresh series of beats. Starting from such

equilibria the bioradioactive revival reveals itself in its purest form, free from any balance-revival.

We might conclude from the relation Em. × Ca. = constant that the two elements might, in part, substitute one another. It is also possible to consider this phenomenon as the influence of emanation on the Calcium adsorption of the heart, or, vice versa, calciumchloride causes the emanation to be adsorbed more easily. At any rate, we need less Calcium with emanation than with potassium; (5 mgr. of $CaCl_2$ instead of 50 mgr.). The electrogram continues although Ca is not present, but a heart cannot beat on emanation without Calcium, perhaps because it then has no power. (STEIJNS) Radioactivity cannot be missed for quite another reason, without it no automatism is present as we may see from the electrocardiogram.

Choline is especially a sensibilisator for potassium, the influence on emanation is far smaller.

Conclusions. Taking all together emanation is a good substitute for potassium in the perfusing fluid if we take a few precautions with regard to the calcium content and the appropriate dose. The minimum, respectively maximum dose of emanation is 0.01 and 6 microcuries; the Calcium chloride minimum and maximum dose 5 mgr. and 500 mgr. of $CaCl_2$ all per Liter; for the lamprey's heart the optimum dose is generally somewhat lower than the frog. Sometimes it was even possible to keep a heart beating on 0.5 microcuries of emanation for 3 hours. The quantity of emanation in the fluid influences the rythm of the heart and the completeness of the contractions. The so-called „equilibrium-line" between potassium and emanation first runs acutely upwards and gradually changes to o horizontal direction. The line is not influenced by varying doses of calcium

The paradoxon emanation-potassium appears when the dose of both elements are at their optimum; we see it more regularly on transition from emanation to potassium than vice versa.

In the ventricle electrogram of an emanation heart a distinct R. and T. top are present. The form greatly resembles the potassium electrogram. No balancing exists between emanation and calcium in the fluid. There is a certain minimum and maximum quantity of calcium which can be added to the various emanation perfusions without immediate connection with the dose.

The so-called „interception" is only noticed with high ema-

nation doses. The influence of choline on emanation fluid is a sensitizing one; it shifts the equilibrium to the side of potassium. Purified (so inactive) caesium chloride added to an emanation fluid in the appropriate quantity assures a good heartaction; in the case of the lamprey's heart.

Abnormal frequency when using a potassium-free RINGER solution becomes normal when 200 mgr. of caesium chloride per L. are added.

THE AUTOMATIC MOVEMENTS OF THE OESOPHAGUS AND RADIOACTIVITY.

BY

B. BAKKER.[1]

The work described is this paper is the sequel to a series of experiments conducted by Benjamins in 1920 with regard to the automatic movements of the frog's oesophagus. The organ was taken out of the body and placed in the RINGER solution; the following facts were stated. The movements of the oesophagus depend on potassium, which can be substituted by uranium. Radiation with a mesothorium preparation (with the strength of 3.7 mgr. of radium) revived the automatism lost through lack of potassium. The antagonistic action between potassium and uranium was also shown and two equilibris were found, i. e. K $\leftrightarrows$ U, 50 mgr. of KCl per L. opposed to 10 mgr. of uranyl-nitrate p. L. and 100 mgr. of KCl opposed to 15 mgr. of uranyl-nitrate p. L.

My own object was first to see whether the oesophagus automatism behaves according to the radiophysiological laws proved for other organs. In the second place what the influence of stimulation of the N. vagus was in the automatism of this organ.

§ 1. Historical survey.

a. Oesophagus movements.

Magendie[2]) was the first who noticed in 1838 that in the lower oortion of the oesophagus, we can perceive „un mouvement alternatif de construction et de relâchement qui existe d' une manière continue".

---

1) Abstract of his Thesis, Utrecht. 1924.

2) Magendie „Précis élémentaire de physiologie". 5e Ed. 1838, p. 282.

In 1857 BASSLINGER[1]) described rhythmical movements of the „cardia Kuppe", upwards and downwards, in an isolated rabbit's stomach. MORITZ SCHIFF [2]) was able to introduce a finger into the oesophagus through a stomach fistula and could then feel peristaltic movements.

A. MOSSO [3]) described contractions of the longitudinal and circular muscles of an isolated piece of the oesophagus of a dog and of a cat, suspended in a moist chamber. He tried to demonstrate these peristaltic movements by means of a small ball attached to a piece of wire and brought into the lower portion of a dog's oesophagus.

Up to the middle of the 19th century it was believed that food was driven into the stomach by means of the swallowing muscles and it was only later that any importance was attached to the peristaltic movements of the oesophagus After a series of experiments Mosso discarded Volkmann's theory according to which the cause of the peristaltic movements must be sought for in a stimulus called forth by the contractions of the pharynx muscles during the motion of swallowing. WILD'S [4]) hypothesis, according to which the oesophagus contractions are the direct continuation of the swallowing movements, the contracting portion exerting an influence on the parts lying below it, was also refuted by MOSSO.

VALENTIN[5]) tied off the lower portion of the oesophagus with a silk thread and was thus able to prevent the movements from the upper portion being communicated to the lower muscles.

The automatic movements of the organs with nonstriated muscles were, however, really first studied by ENGELSMANN [6]) on the rabbit's ureter, although in 1854 LUDWIG and HAFFTER[7])

---

[1]) Basslinger. „Rhythmische Zusammenziehungen an der Cardia des Kaninchenmagens". Sitzüngsber. Kaiserl. Akad. f. Wissensch. Wien. Bd. 37, 1857.

[2]) Moritz Schiff. Leçons sur la phys. de la digestion. Tome II. p. 322. 1868.

[3]) Mosso. Ueber die Bewegungen der Speiseröhre. Untersuchungen Moleschott. Bd. XI. p. 327. 1876.

[4]) Wild. Ueber die peristaltische Bewegungen des Oesophagus u. s. w. Zeitschr. f. rationnelle Medicin. 1846. p. 98.

[5]) Valentin. Leistungen in der Physiologie. 1846. p. 180.

[6]) Engelmann. Arch. f. d. ges. Phsyiol. Bd. II, 1863. p. 343.

[7]) Haffter. Zeitschr. f. rat. Med. N. F. Bd. 4, p. 322, 1854.

had already noticed automatic contractions of the intestins.

FIL. BOTTAZZI[1]) noticed in 1908 that the isolated oesophagus of the chicken maintains its automatic movements outside the body longer than any other non-striated muscle apparatus.

STILES [2]) found that the spontaneous automatic contractions of the frog's oesophagus (isolated) are more powerful than of any other portion of the intestinal tractus.

b. Innervation.

Just as all other vegetative organs the oesophagus has a double innervation, partly from the sympathetic nerve, partly from fibres proceding from the parasympathetic, the cranio- automatic system.

MOSSO looked upon the oesophagus contractions as reflectory. If the vagus was severed the movement ceased; while the network of nerves in the organ and in the muscles had remained intact. If the cervical portion of the oesophagus was cut off from the rest he saw the peristaltic movements continue in the lower part; which also happened in just the same manner if the neck portion was severed; same in both cases as long as the vagus was left intact. Unilateral vagus lesion with stimulation of the central stump causes a tetanic contraction of the oesophagus.

WATERS [3]), STEINACH and WIENER [4]) saw contractions of this organ (frog) when the 2nd and 3rd spinal nerves were stimulated. According to the latter two the oesophagus receives its motory fibres from the N. vagus and also from the 2nd and 3rd posterior spinal roots.

STEINACH [5]) stated later that in the medulla we may find both inhibitory and stimulating fibres and that the former pass through the vagus.

STEINACH'S statements were, however, somewhat refuted when MüLLER and LILJENSTRAND [6]) showed that if, in elasmobranchiers, the anterior spinal roots are stimulated oesophagus and

---

[1]) Botazzi. Pfl. Arch. Bd. 113, 1906.
[2]) Stiles. Amer. Jour. of Physiol. 1901. Vol. V. p. 338.
[3]) Waters. J. of Physiol. Vol. VI. p. 460, 1885.
[4]) Steinach & Wiener. Pfl. Arch. Bd. LX. p. 593, 1895.
[5]) Steinach. Pfl. Arch. 71, p. 523.
[6]) E. Muller and Liljenstrand. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1918.

stomach contractions arise; while irritation of the posterior roots never produced a viscero-motory effect. The fact that STEINACH had actually seen them was ascribed by them to side-currents.

RANVIER, GASKEL and GADOW demonstrated the presence of numerous sympathetic fibres in the N. vagus, which caused GASKELL to speak of vago-sympathetic nerve.

The vagus fibres for the oesophagus of Rana esculenta are: the r. oesophagus (et gastric) sup. and the r. oesophagus (et gastric) inf., which are branches of the r. intestinalis vagi. The fibres do not end directly in the muscles but in the intermural apparatus of ganglia cells.

REMAK[1]) was the first to publish (in 1852) the presence of ganglia cells in the wall oesophagus and of the digestion apparatus. GREVING[2]) has shown, by means of a number of sections, coloured according to Bielschowsky, the path of the nerve fibres of the intermuscular nerve plexus in man; but it was BOEKE[3]) who absolutely proved that besides the ordinary innervation of striated muscles through medullated cerebrospinal fibres, there are also sympathetic unmedullated fibres, which have a hypolemnal termination just as the so-called motory terminal plates. By means of sections coloured according to Bielschowsky he was able to demonstrate a periterminal network into which the nerve-fibres pass, without interruption, and whose finest offshoots disappear in the sarcoplasm. As the non-striated muscle cells we accept that only unmedullated fibres terminate in them.

c. Histology.

In mammals the muscular layer of the oesophagus consists of striated muscles to a certain degree, while in the case of the frog it is only built up of nonstriated fibres. Between the two muscle-layers (circular and longitudinal) we find a nerve plexus of numerous ganglia cells, just as in the intestines, which can be loked upon as the continuation of the plexus myentericus Auerbachi.

---

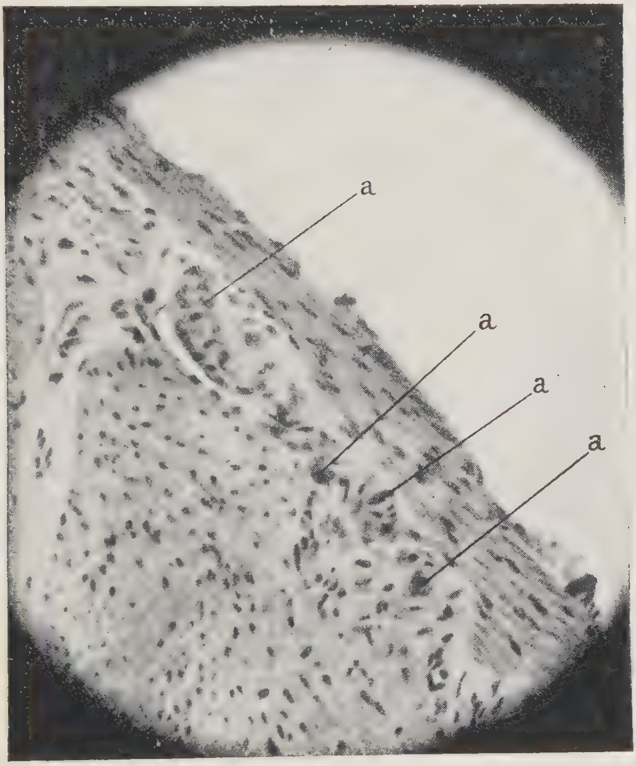
[1]) Remak. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1853.

[2]) Greving. Zeitschr. f. angewandte Anat. und Konstitutionslehre, Bd. 101, 1920.

[3]) Boeke. Ergeb. der Physiol. Bd. 19, 1921.

On the inner side of the circular muscle layer (towards the lumen) we also find groups of ganglia cells, and still more to the centre unmedullated nerve fibres. This nerve network corresponds to the Meissner plexus in the intestines, although we do not find a muscularis mucosae in the frog's oesophagus.

In the microphoto the intermural ganglia cells are clearly visible (in the fig. a a a a).



§ 2. Mode of experimenting.

We only used Rana esculenta; the perfusion took place in two ways:

A. Perfusion through the bloodvessels.

B. Placing the isolated organ in a permanently circulating bath.

A. The animal was killed by destroying brain and spinal cord, the heart laid bare and a glass cannula inserted and ligatured in the left aorta. Then the organs are removed after ligaturing the bloodvessels. The oesophagus was severed from the stomach just above the cardia and fixed to a lever by means of a thread. When the heart was removed the ligature was laid as high as possible so as to prevent any contractions, which might arise in a small remnant of that organ, being transported to the surroundings.

The animal was now laid on its back and fixed to a piece of cork, it was then placed in a glass receptacle with a hole in it for the escape of the perfusing fluid. The apparatus used for the perfusion was the same as that always used in this laboratory for heart experiments; in order to increase the speed of the perfusion, however, we raised the pressure to 50 to 60 c.m.

B. I used the same glass receptacle described in JANNINK'S and LOHMANN'S [1]) experiments on the intestines. The fresh fluid entered at the bottom and flowed away at the top.

Not much difference was noticed, in results and duration, between the two methods of experimenting.

Care must be taken, as usual, to prevent sudden changes in speed of the circulation as otherwise the mechanical stimulus would cause changes in tonus and contraction which would be ascribed to the change in fluid (see later on fig. 6).

The perfusion fluid consisted of (in grams):

NaCl.	6.5
KCl	0.1
$CaCl^2$	0.2 (with 25⁰/₀ cristal water).
$NaHCO^3$	0.2
Aqua	1000 c.c. (Utrecht drink-water with 60 mgr. of $CaCl_2$ p. L.).

The salts were dissolved in the order described above, while uranylnitrate and potassium chloride were added from Standard solutions in which respectively 100 mgr. of KCl and 5 mgr. of $NO_2\ (NO_3)_2$ were present.

The fluids were neutralized so that pH = 7 à 8 with neutralred as indicator. Locke's fluid was not used as glucose is very

---

[1]) Lohmann. Abderhalden's Handbuch. Bd. VI. p. 624.

difficult to purify of its potassium: the lack of glucose in the muscles proved to be of no importance in the oesophagus experiments.

Addition of lecithine (100 mgr. p. L.) was also not necessary. We were able to use the same organ for 5 to 9 days in the winter months. The experiments were taken during the months from Oct. to April. The temperature of the fluids was not constant, but varied with the daily temperature between 4^6 and 12^8 C.

Before a conclusion was drawn about the action of a certain fluid we always waited for at least 2 hours as it appeared, that a considerable time could elapse before the action appeared after changing the fluid.

§ 3. The Automatism of frog's oesophagus under influence of potassium.

§ 1. Standstill with potassium-free Ringer, revival with potassium Ringer.

Our first series of experiments confirmed BENJAMINS' statement that the automatism of the frog's oesphagus depends on the presence of potassium. If an isolated oesophagus is perfused with potassium-free RINGER solution we first see irregular function under influence of tonus fluctuations. Generally a short increase of tonus with small irregular contractions appears, followed by a gradual decrease of tonus: the automatism becoming more powerful and regular from hour to hour. After ± 6 hours the rhythmical movements are generally strongest and most regular. The disturbances during the first 6 hours appear to result from shock. At the end of this time the specimen has become appropriate for radio-physiological experiments.

During permanent perfusion with potassium-free RINGER solution it generally lasted from ½ to 3 days before the contractions entirely ceased: if we perfused through the blood vessels the standstill generally appeared sooner than if the organ was suspended in the fluid. The quantity of fluid with which the organ was perfused was of no influence. The size of the specimen on the contrary, made a great difference, the automatism in small strips of the oesophagus coming to a standstill much sooner than in larger ones. I was able to confirm BENJAMINS'S

statement that isolated strips, circular as well as longitudinal, contract in the same way as the whole oesophagus, and also show paradoxes during transition from K to U. Only the revival of the rhythmical movements does not take place.

Then the organ has been deprived of its diffusible potassium; the rhythmical movements at last ceased, after a period of tonus decrease and irregular contractions, followed by group-formation. The movements always returned after varying periods in the same rhyth as before the standstill. If a small amount of KCl (f. i. 50 mgr. p. L. is used) the return of the automatism is preceded by a decrease of tonus followed by a gradual increase and a revival of the automatism.

This standstill and revival can be obtained repeatedly if only the perfusion with potassium-free RINGER is not carried on too long, just as in the case of the heart; the reader will remember that many research workers have shown that a certain quantity of depôt-potassium is necessary, perhaps for mechanical reasons, for the revival of the contractions.

In order to learn the power of the longitudinal and circular strips of muscle separately a specimen of each was taken by ± 4 mM. breadth and surrounded by potassium-free RINGER solution. After the rhythmical movements had begun the power of the contractions was determined by moving a light weight (1 gram) along the registering lever until the height of the contractions was reduced to approximately ½ cM. In this manner I found the following values for the power with which the weight was lifted.

circular layer.	longitudinal layer.
1 × ± 4.5 gr.	± 4 gr.
1 × ± 9 ,,	± 6.5 ,,
1 × 8 ,,	± 6 ,,

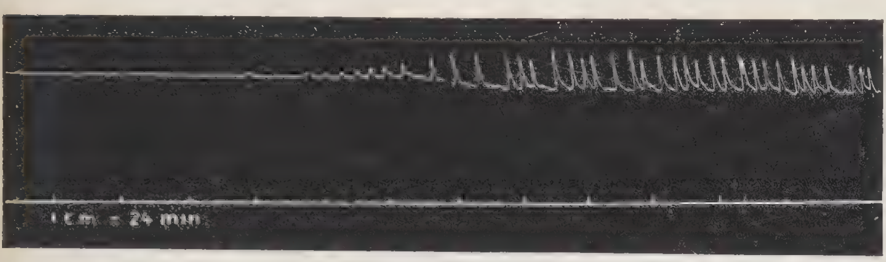
Addition of $CaCl_2$ increased the power (see STEIJNS).

We also determined the smallest and highest doses of KCl which were tolerated — and found, just as Benjamins had done — 30 mgr. per L. as the lowest dose, and 1400 to 1600 mgr. d. L. as the highest. (The latter with a $CaCl_2$ dose of 200 mgr. of $CaCl_2$ per L.).

§ 4. The automatism under the Influence of Uranium and Radiation from without.

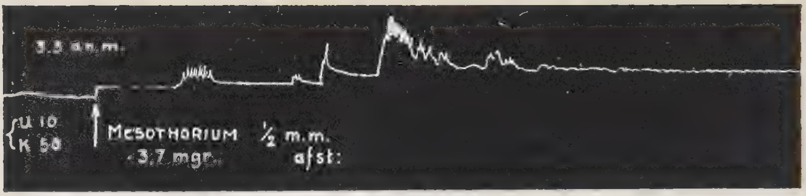
We used uranium to substitute potassium in the R. solution; the rhythmical contractions always began afresh, although they had disappeared for several hours after perfusion with a potassium-free fluid.

Fig. 2 shows such a revival with o RINGER solution containing 15 mgr. of $UO_2 (NO_3)_2$ p. L.



Oesophagus in place. Perfusion through the bloodvessels. Revival of the movements with uranium Ringer solution (15 mgr. of Uranylnitrate p. L.) after the automatism had ceased through lack of potassium.

These contractions, however, are not as powerful as those seen in the revival with potassium and do not last more than a few hours. The frequency is also generally lower and the contractions are of the monocrotic type with a slight rise in the descending line. (See also de Raad and Jannink). The best method of demonstrating uranium pulsation is, as BENJAMINS already showed, to start from a potassium-uranium equilibrium (standstill). If a small dose of uranium is then added a real uranium automatism will appear. An almost better method is to perfuse the heart with potassium-free RINGER until slight contractions are still visible or have only disappeared for almost ¼ of an hour. A sufficient amount of potassium will then still remain in the tissues to prevent the denaturation of the albumen through uranium. As BENJAMINS showed in 1918 (see fig. 4). Even the beta radioactive rays can be used as a substitute for potassium, for instance mesothorium as is shown in the fig. on p. 137.



§ 5. Equilibria K $\leftrightarrows$ U.

It is better, when trying to find such an equilibrium to start from the alpha side, as the variation-breadth of the beta radiators is considerably larger than of the alpha's.

As ZWAARDEMAKER had shown in experiments with equilibria between K $\leftrightarrows$ U, K $\leftrightarrows$ Th, Ru $\rightleftarrows$ U, Io $\leftrightarrows$ K, if we raise the dose of the alpha radiator we must in proportion increase the beta radiator much more in order to obtain an equilibrium.

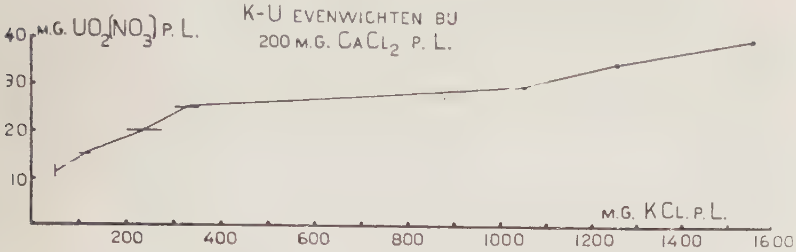
This is also seen in the case of the frog's oesophagus. I, therefore started out from a heart beating chiefly on uranium and increased the potassium dose until the equilibrium was reached. It is a curious thing that the maximum doses of potassium and uranium are equiradioactive while the minimum quantity of uranium is larger than the aequiradioactive dose of the minimum potassium. We must, however, remember that the organ retains a small amount of potassium. The experiments were also carried out by starting from a uranium organ and adding potassium until the equilibrium was reached. The criteria of an equilibrium were the following:

1⁰. That the oesophagus which had ceased to contract during the equilibrium renews its movements when we perfuse it with potassium-free R. solution (radio-inactive!). The K-ions are more easily washed out of the tissue than the UO_2 ions.

2⁰. That increase of the dose of one of the components causes the contractions to return. The following equilibria found, for a $CaCl_2$ dose of 200 mgr. p. L.

10—12½	mgr.	of	U	p.	L.	standstill	with	50	mgr.	of	KCl.
15	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	100—125	,,	,,	,,
20	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	225—275	,,	,,	,,
25	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	300—350	,,	,,	,,
30	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	1050	,,	,,	,,
35	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	1250	,,	,,	,,
40	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	1550	,,	,,	,,

These values are represented in the following graph.



We also performed various experiments to ascertain what would happen if these equilibria fluids were applied to an organ which was standing still through lack of potassium. To our surprise we saw contractions appear after a certain time. I sought for an explanation in the abovementioned difference in adsorption velocity between UO_2 and K-ions. The K-ions quickly penetrate and call forth a potassium automatism. Finally, however, after ½ to 2 days the equilibrium manifests itself and the heart stands still. Perfusion with potassium-free RINGER gives a revival in 1—2 hours.

§ 6. Sensitization by means of fluorescein and eosin.

TAPPEINER, DREYER and others have shown the photodynamic action of different fluorescent substances on unicellular organisms and animal tissues.

Sensitizers of the fluorescein group, as for instance erythrosine (tetrajodfluorescein) eosin (tetrabroomfluorescein) phosphin, acridin etc. increase the action of the rays on animal tissue, and, in consequence, cause an increased absorption of certain rays; in modern Röntgen treatment use is made of these qualities (GASSUL [1]), GYÖRGY, GOTTLIEB and others).

By adding fluorescein to an equilibrium mixture (as ZWAARDEMAKER [2]) has shown) the equilibrium is broken and shifted to the side of the heavy metals, as the sensitizing action on the alpha is greater than on the beta radiators. Eosine, on the contrary, is chiefly active on the latter.

---

[1]) Gassul. Handbuch der gesammten Tuberkulosetherapiet; herausgege. von Prof. Löwenstein. Wien 1923.

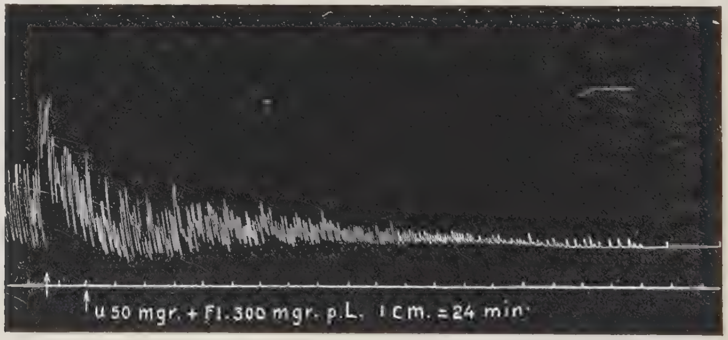
[2]) Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam. 27 Sept. 1917.

We also repeated these experiments and found that, in the case of the frog's oesophagus the usual dose of 100 mgr. of fluorescein p. L. was too low; 300 mgr. being necessary to call forth a weak, but decided sensitizing action. We could not, however, find any sensitizing influence of eosine — even 900 mgr. p. L. added to an equilibrium fluid U ⇆ K — did not shift the equilibrium to the potassium side; the toxic action immediately showed itself.

§ 7. Paradoxon K ⇆ U.

Before ZWAARDEMAKER and coworkers had learned to know the antagonistic action of alpha and beta radiators they had already noticed that a quick succession of alpha and beta rays made the heart cease to contract. This standstill was called paradoxon I. During transition from K to U the oesophagus acts in the following way:

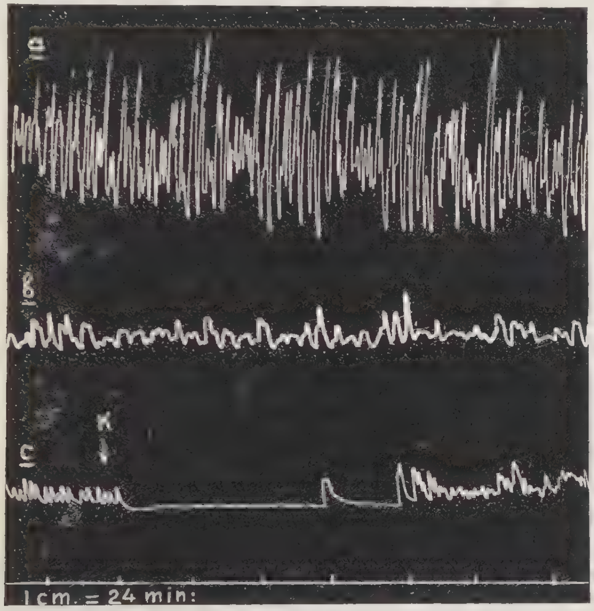
An oesophagus contracting on its own tissue-potassium begins to show signs of decreased action if it is perfused with uranium RINGER. The contractions become smaller, later on larger, the frequency becomes less until finally the uranium condition makes its appearance. A paradoxon does not appear in this case. This becomes clear if we consider that it often lasts longer than 24 hours before the tissue potassium has been entirely washed out. The transition to Uranium takes place too



The isolated oesophagus; potassium-free Ringer. At the first arrow mechanical stimulation by opening the cock; at the 2nd arrow 50 mgr. of Uranylnitrate and 800 mgr. of fluorescein p. L. no paradoxon.

gradually therefore, to lead to a paradoxon. The use of a stronger solution of uranyl nitrate is impossible as it precipitates. An example of the change in the spontaneous automatism during perfusion with uranium RINGER (50 mgr. p. L.) with 300 mgr. of fluorescein is shown in the fig. on p. 139.

During transition from potassium to uranium a slight tonus decrease generally appears. When changing from the extreme potassium condition to uranium a distinct paradoxon appears. The duration of the paradoxon is different when changing from Uranium to potassium or vice versa.

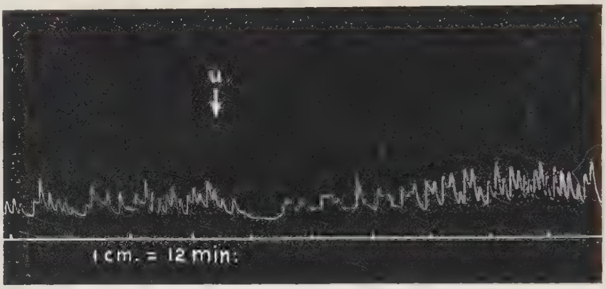


Paradoxon Uranium-potassium.

a. powerful spontaneous movements during potassium-free perfusion.
b. weaker contractions 24 hours later.
c. revival with uranium 25 mgr. p. L. the arrow shows the transition to potassium 250 mgr. p. L. Long paradoxon — slight difference in tonus.

The great difference in paradoxon during transition from U to K and vice versa can be explained in the following manner. Although the number of K ions is approximately 10 times larger

than that of uranium ions it appears that the latter are more swiftly adsorded and also more easily let loose. Zeehuisen determined this for the heart mucle of the frog.



Paradoxon potassium-uranium.
At the arrow transition from 300 mgr. of KCl to 25 mgr. of $UO_2(NO_3)_2$. Short paradoxon with slight difference in tonus.

This work was published later on. In this manner not only the difference between paradoxon $U \rightleftarrows K$ and $K \leftrightarrows U$ can be explained, but we can also understand that when we are looking for the radioactive equilibria these are more easily found when starting from uranium than from potassium automatism, and that for the equilibria the quantities of potassium found are proportionally larger than of uranium.

§ 8. Libbrecht's paradoxa.

LIBBRECHT[1]) showed in 1920, that if he perfused a frog's heart with potassium free RINGER until only weak atrium contractions were visible and then added potassium, the heart sometimes suddenly stopped and resumed its contractions after a certain time. The same thing happened if the potassium dose was suddenly raised, f.i. from 20 mgr. p. L. to 140 mgr. He called this a „paradoxe du potassium" and sought for an explanation in a disturbance of the balance between Ca and K. no paradoxon appearing if the relation $\frac{KCl}{CaCl_2}$ was not altered. He also descri-

[1]) Libbrecht Arch. intern. de Physiol. 1920 T. XV.
Libbrecht Arch. intern. de Physiol. 1921 T. XVI. p. 448.
[2]) Zwaardemaker, Ned. Tijd. v. Geneesk. 1916. II. p. 1923.

bed a „paradoxe thermique" if the temperature of the perfusing fluid is suddenly lowered from 37° C. to 17°. (See LIBBRECHT'S own work for an explanation).

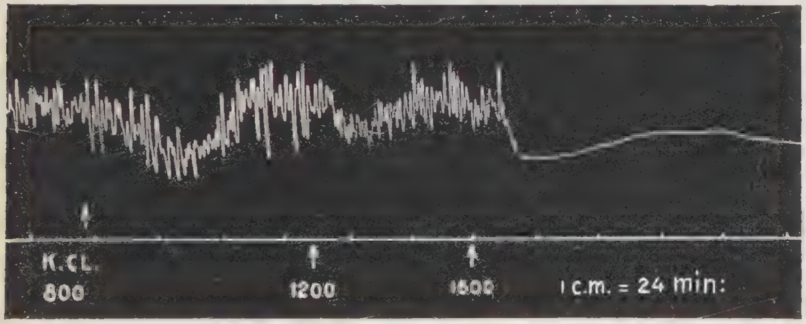
I saw LIBBRECHT'S potassium paradoxon many times in the case of the frog's oesophagus. Our fig. shows and example.

Libbrecht's paradoxe du potassium".

If the potassium is added slowly in small quantities after perfusion with potassium-free RINGER f. i. 25 mgr. no paradoxon is seen; only a gradual revival of the automatism.

If the organ was contracting vigorously on its own tissue potassium, I saw no potassium paradoxon if 600, 1000 and 1200 mgr. of KCl p. L. were added.

If the contractions have entirely ceased througt lack of potassium, we constantly see that at each considerable addition of potassium the revived automatism shows temporary signs of feebleness, coupled with a decrease of tonus. The automatism then becomes gradually better as soon as the organ has accustomed itself to the higher potassium dose until the contractions cease at a maximum quantity of this element and return, together with the original tonus, if RINGER is used for the perfusion



Every considerable increase of the KCl dose is coupled with a change in tonus. When the heart has stood still on 1600 mgr. of KCl p. L. the tonus oscillations still continue.

without potassium or with a lower concentration. The fig. on p. 142 and 143 demonstrate these facts.

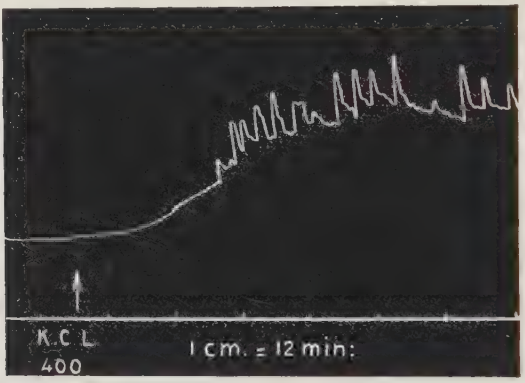
In the uranium condition we never saw a LIBBRECHT'S paradox. In order to see whether we could confirm LIBBRECHT'S conception of the potassium paradox (see beginning of this chapter) the following experiments were done, but without result.

An oesophagus in extreme potassium condition,

then perfused with KCl 50 mgr. p. L. $\frac{KCl}{CaCl_2} = \frac{50}{200}$ p. L.

then with KCl 200 „ „ „ $\frac{KCl}{CaCl_2} = \frac{200}{200}$ „ „

again with KCl 50 „ and $\frac{KCl}{CaCl_2} = \frac{200}{800}$ p. L.



Continuation of fig. of p. 142. After a standstill on potassium Ringer with a maximum quantity of KCl (1600 mgr. p. L.) the automatism returns together with increase of tonus by washing out the superfluous potassium with a potassium Ringer solution of 400 mgr. of KCl p. L.

§ 11. Tonus oscillations.

In the organ has been brought to a standstill with potassium free RINGER and is then supplied with potassium, we see the rhythmical movements return with increase of tonus. Then a decrease of tonus sets in with oscillations which remain within the limits of a spontaneously contracting organ.

In this potassium condition any considerable increase of KCl (200—400 mgr. p. L.) is accompanied by decrease of tonus, which has returned to the normal mark within an hour. A fresh addition of KCl gives a repetition of the phenomenon, so that we can call forth temporary changes in tonus at our pleasure. If the maximum KCl dose is reached the movements cease after a previous decrease of tonus. Sometimes tonus oscillations still continue for several hours. If now, we wash away the superfluous potassium with potassium free RINGER a tonus increase appears and in spite of the revived automatism we see the tonus oscillations continue or return if they had disappeared.

If $CaCl_2$ is added when the organ is standing still on a maximum quantity of KCl the tonus oscillations become more powerful without a return of the movements. In the uranium condition the tonus oscillations are missing or are only just apparent. Addition of a quantity of KCl to the uranium RINGER caused tonus oscillations if they are missing or makes them more porweful if they were already present. Potassium, therefore, has no stationary influence on the tonus. As a temporary result we may see:

a). Tonus increase.
b). Tonus decrease.
c). Tonus oscillations.

§ 12. Oesophagus automatism and vagus stimulation.

Most of the previous experiments on the vagus automatism of the oesophagus have only dealt with bi- or unilateral section of the nerve, but very few workers have studied the effect of vagus stimulation.

CARLSON and LUCKHART [1]) published an article in 1921, the conclusions of which were that ligature of the N. vagus gave hypertonus and hypermotility. Faradic stimulation had the same effect; they could find no indication for accepting the presence of inhibitory fibres in the N. vagus or in the sympathetic nerve of the neck. Atropin (10 mgr. nitrate venously injected) had

[1]) Carlson and Luckhart. Amer. Journ. of Phys. 1921. Vol. LVII, p. 297.

no influence on the vagus effect, while adrenalin produced an inhibitory effect on the movements. They consider the hypermotility chiefly as the result of the mechanical stimulation of the motor fibres of the N. vagus.

a. Manner of experimenting.

In order to study the action of vagus stimulation on the automatic movements of the frog's oesophagus we proceded in 3 ways.

A. Stimualtion of the N.n. vagi by means of nail electrodes, fixed into the Eustachian tubes. (MUSKENS and others). Perfusion in the afore-said manner through the blood vessels. The electrodes were hammered in until they reached the cork plate onto which the specimen was fixed; they were connected to a sledge inductorium of du BOIS REYMOND with a BOWDITCH rotation. In the primary circuit an accumulator of ± 2 volts was fixed. The heart was left in its place.

B. Perfusion through the blood vessels. The vagus nerves were prepared as far centrally as possible, cut through and then tied to a thread. The stimulation took place along these threads which were laid across electrodes. After we had assured ourselves of the excitability of the nerve by means of the heart action, the heart was removed from the body.

C. After controlling the excitability of the nerve N.n. vagi were prepared as in B. The oesophagus was prepared from the pharynx to the cardia. The isolated organ together with the N. n. vagi was now suspended in a glass in such a manner that the 2 nerves were not in the fluid and were attached to two platina electrodes. (Of course the nerves were kept moist).

We noticed, as so many other workers before us, that one cannot count upon the excitability of the vagus in Rana esculenta, the well fed animals geving the best results. The animal was only used if it appereard that the nerve was easily stimulated, if necessary after having been kept for 6—12 hours in a moist chamber as Muskens and others have advised.

b. Influence of vagus stimulation on the spontaneous automatism.

It appeared at once when experimenting in the manner described in A that stimulation of the N.n. vagi gave a distinct hypertonus of the oesophagus.

In further experiments we only made use of the manner described in B and as A produced many technical difficulties, such as swelling of the tissues during the perfusion and, therefore, displacement of the electrodes. Lack of control of the excitability of the vagus through heartaction as the long perfusion with potassium free RINGER caused the heart to stop beating long before the oesophagus contractions were regular enough to see the vagus effect clearly.

The results of B and C coincide with those seen by Carlson viz: hypertonus and hypermotility as a result of vagus stimulation, and show that in this nerve there must be stimulating fibres which run to the oesophagus.

We found that vagus stimulation has, therefore, three effects on the automatism of the frog's oesophagus:

1⁰. tonus effect;

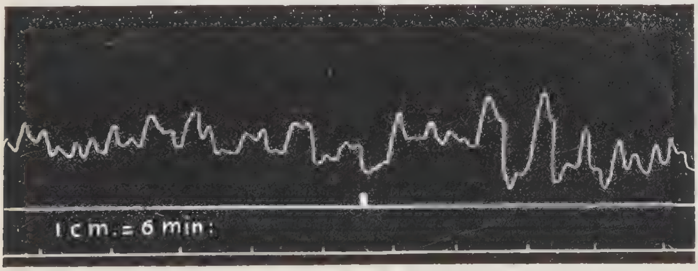
2⁰. power effect and;

3⁰. frequency effect.

The first two are most emphasized. The last was not always visible.

c. Revival of the vagus excitability when this has disappeared through lack of potassium by adding this element.

When perfusing with potassium free RINGER the vagus excitability disappears to return with the movements when potassium



After the vagus excitability had been lost through lack of potassium and the automatism was only faintly visible we perfused with potassium Ringer. (300 mgr. p. L.). After revival of the movements the vagus excitability also returned. Tonus effect and positive inotropic after effect are clearly to be seen.

is added. Sometimes the excitability has gone before the organ stands still.

Often the vagus excitability did not return and was evidently entirely lost through lack of potassium, although the automatism was powerfully revived, so that we must conclude that the quantity of potassium that is necessary for a trace of automatism is smaller than that needed for the indirect vagus influence.

d. Vagus stimulation in the uranium condition.

I often noticed that in the aforesaid experiments, in which we proved that potassium was a necessary need in the myoneural synapsis of the vagus, that uranium could supplant potassium. As the vagus excitability has often passed away in 24 houres I made use of the method described in § 4 to bring the organ into a uranium condition: viz. to start perfusing with a well-dosed uranium RINGER solution (20 to 25 mgr. of uranylnitrate p. L. with addition of 300 mgr. of fluorescein) before the heart has entirely stood still through lack of potassium.

The vagus action was not as clear as in the potassium condition where we noticed increase of tonus followed by increase of frequency and more powerful contractions. The latent period was lengthened in the uranium condition (10 sec. to ± 3 min.).

Just, as in the case of the radiophysiological substitution of potassium by uranium in which the automatism did reappear, but the conditions remained feeble, uranium can evidently revive the myoneural synapsis, but is causes the contractions to be distinctly weaker and the tonus increase smaller than if potassium is plentifully present.

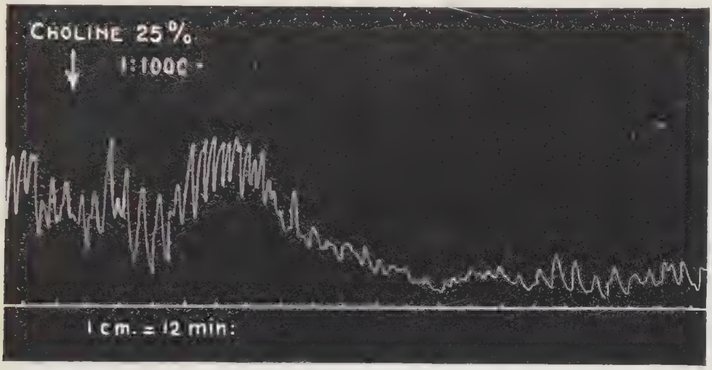
§ 11. The influence of the hormones cholin and adrenalin on the oesophagus automatism.

Cholin.

In order to study the influence of cholin on the rhythmical movements of the frog's oesophagus the cholin was added to the fluid when the organ was in the potassium and uranium condition.

The isolated oesophagus was perfused with potassium — free RINGER. When powerful, regular movements had been registered. 1 c.c. of cholin solution (25 °/₀ Kahlbaum) p. L. was added so that a cholin concentration of 1 : 4000 was obtained.

As we may see from the fig. a powerful increase in tonus and frequency follows the addition of cholin; then the tonus decreases and the movements become slower. The old condition of powerful contractions reappears if the cholin is washed away with potassium — free RINGER. If the cholin dose is lower, f. i. less than 0.5 c.c p. L. so in a concentration of less than 1 : 8000 the inhibitory action is not seen.



Spontaneous contractions of the isolated organ when surrounded by potassium-free Ringer.

At the arrow cholin is added in a concentration of $\frac{1}{4}$ °/₀₀.

Hypertonus and increase of frequency follow, after which the movements become weaker and weaker together with a decrease of tonus.

The sensitizing action of cholin on potassium as was shown by ZWAARDEMAKER[5]) in 1920 for the frog's heart was seen again in the case of the oesophagus, a concentration of 1 : 8000 already exerting a sensitizing influence.

Cholin, therefore, has an action in the potassium condition which is analogous with that caused by vagus stimulation and

---

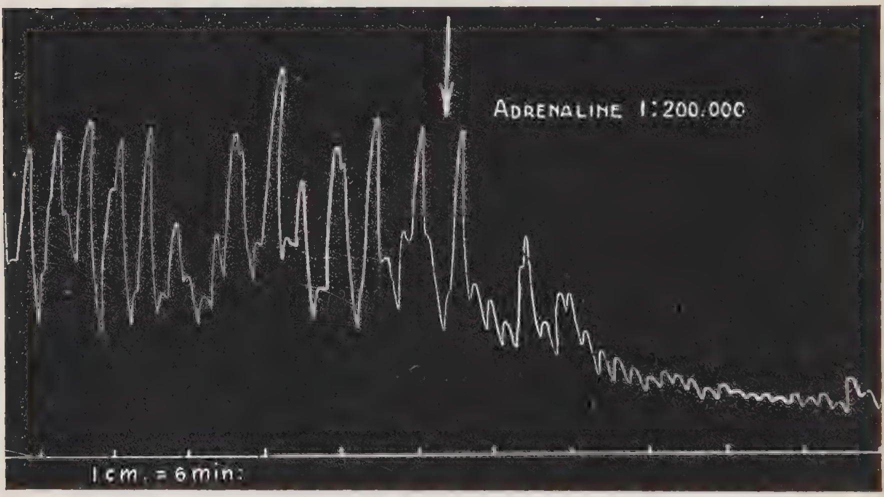
1) Gugenheim Biochem. Z. Bd. 74, p. 208, 1916.
2) Muller. Z. f. Physiol. 1923. p. 293.
3) Wieland. Pfl. Arch. Bd. 147.
4) le Heux. Pfl. Arch. Bd. Arch. Bd. 173. 1918; Bd. 190. 1921.
5) H. Zwaardemaker. K. Akad. v. Wetensch. Amsterdam. Sept. 25. 1920.

reminds us also of the influence of addition of potassium to revive an oesophagus lacking this element.

In the uranium condition cholin also caused increase of tonus. In a concentration of ½ ⁰/₀₀ choln calls forth an inhibition of the movements following an increase of tonus. In a concentration of ⅛ ⁰/₀₀ the tonus rises and an increase in the frequency appears. (See fig. on page 151).

A d r e a n i n.

WHILE ELLIOT [1]), LANGLEY [2]), GASKELL [3]) and others accepted that adrenalin had a typically sympathicotropic action — in opposition to cholin which is said to have a parasympathetic (vagotropic) effect later studies have shown that adrenalin is not entirely sympathicotropic.



Spontaneous contractions in potassium — free Ringer. As the arrow adrenalin was added in a concentration of 1 : 200,000. Without previous stimulation the tonus decreases and the contractions are subdued.

AMSLER [4]), PICK and KOLIN [5]) have shown for the frog's

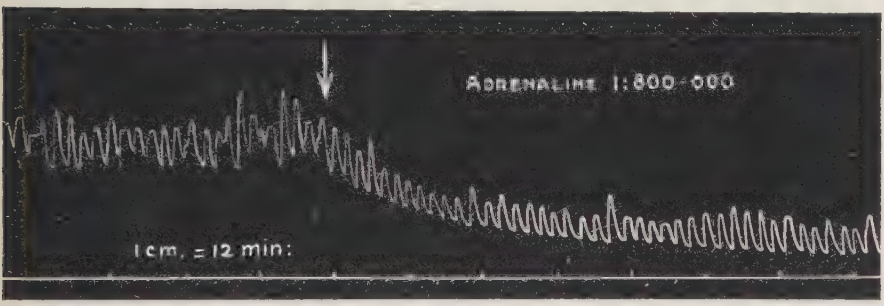
[1]) Elliot. Journ. of Physiol. Vol. 32. 1905.
[2]) Langley Ib. 33. 1905/1906.
[3]) Gaskell. The involuntary nervous system. 1916.
[4]) Amsler. Pfl. Arch. Bd. 185. p. 86. 1920.
[5]) Pick and Kolin. Pfl. Arch. Bd. 184. p. 79. 1920.

heart and the intestines of cold and warmblooded animals that the stimulating action of adrenalin can suddenly be transformed into an inhibitory one if cholin-compounds were previously present.

They also showed that the cholin action on the heart is dependent on the Ca. content if the fluid, so that its influence does not seem to be a typical one, but is dependant on physical and chemical conditions in the cells.

Experiments with adrenalin on the oesophagus showed the following results; addition of adrenaline (Parke — Davis & Co : 1 : 1000) in a concentration of 1 : 200,000, while the organ is contracting powerfully and regularly gives an inhibition of the movements together with decrease in tonus (see fig. on p. 149).

In a concentration of 1 : 800.000 the tonus decrease was still clearly visible but there was no distinct inhibitory influence on the movements (fig. on p. 150).



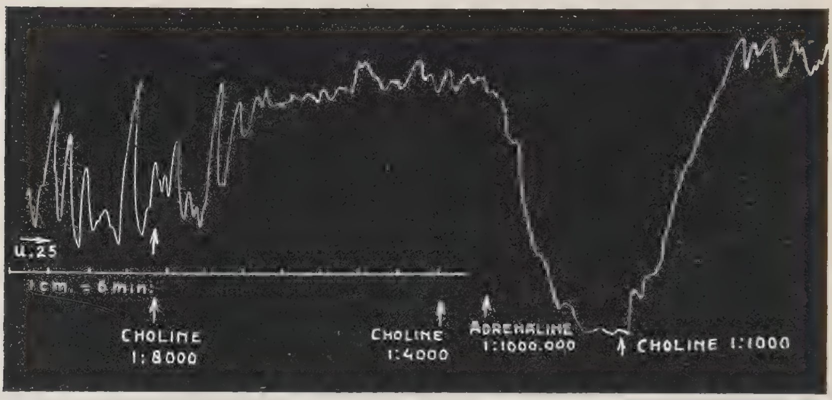
After 24 hours in potassium free Ringer adrenalin is added at the arrow in a concentration of 1 : 800.000. Decrease of tonus without a distinct inhibition of the movements.

Sometimes even the action would be transformed into a stimulating one, so that the height of the contractions increases.

In the uranium condition adrelanin in a contraction of 1 : 200.000 has an analogous result. Also with concentrations of 1 : 1.000.000 we still saw a decrease in tonus. The inhibitory action, however, is then missing and can even make place for a stimulating influence so that the contractions increase in power.

In the potassium condition the vagus irritability is suppressed through adrenalin and returns when this is removed through potassium free RINGER.

We also studied the influence of adrenalin on the oesophagus which had previously been sensitized with cholin. From these experiments we may see (fig. on p. 151) that adrenalin can suppress cholin and vice versa.



Mutual suppression of cholin and adrenalin.

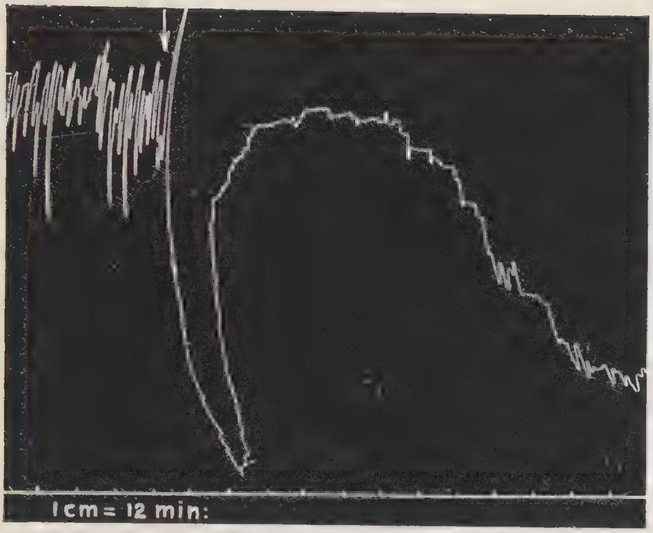
§ 12. The action of nicotin on the oesophagus automatism.

The action of nicotin on the movements was studied as we supposed, from our experiments that the seat of automatic movements, must be looked for in the muscle, according to the myogenic theory.

LANGLEY [1]) showed that nicotin paralyses the ganglia cells themselves while the largest dose has no influence on the postgangliar fibres. According to him nicotin does not act on the cells, but on the synaps. The nicotin action on the oesophagus was studied by pouring the fluid in drops into the organ with an eye to the position of the ganglia cells mentioned in § 1. This gave positive results. In order to penetrate to the deeper ganglia cells we first surrounded the isolated organ with nicotin RINGER, and secondly perfused the organ. The results were the same. First we see a short stimulation, followed by a rapid decrease in tonus and an inhibition of the automatism. After 2—6 hours the automatic movements return.

---

1) Langley. Ned. T. v. Gen. 1905, 2e deel, p. 1013.



Isolated oesophagus surrounded with potassium free Ringer. At the arrow 40 mgr. of nicotin p. L. were added to the fluid. After a short stimulation a sudden decrease in tonus with inhibition of the movements.

After the organ had been surrounded for nearly 2 × 24 hours with nicotin-Ringer without potassium (40 mgr. p. L.) and the movements had almost ceased 250 mgr. of KCl were added at the arrow. After approximately 3½ hours' perfusion revival of the contractions, while the nicotin action is maintained. These experiments had the same results. Nicotin appeared, therefore, to have no influence on the radiophysiological phenomena with regard to the substitution of potassium by uranium. The oesophagus which had come to a standstill through lack of potassium is revived by potassium whether nicotin is present or not in the fluid.

The organ is restored with uranium independant of any preceding or continued nicotin addition. The radiophysiological antagonism is also not disturbed by nicotin. Paradoxa during transition from potassium to uranium and vice versa take place in the ordinary manner independant of the presence of nicotin.

§ 13. Actual results.

I. The frog's oesophagus, when permanently perfused with potassium-free RINGER solution, executes, for an certain length of time, powerful, rhythmical movements with a frequency of 24—40 contractions per hour.

II. Extraction of the diffusible potassium, through permament perfusion with potassium-free RINGER solution causes the automatism to cease for 1—3 days. (perfusung with 9—20 L. per dày, at a temperature of 4—12^0 C.).

III. The movements which have ceased through lack of potassium return by adding this element to the RINGER

IV. The smallest sufficient dose of KCl is 30 mgr. per L., the largest 1400—1600 mgr. per L.

V. If the perfusion is carried out with a well-dosed potassium RINGER solution the movements can during the winter months (at a temp. of 8^0 C.) still be present after 7—9 days.

VI. The rhytmical movements can be recalled in the organ which has stood still through lack of potassium, by adding uranylnitrate, on condition that the perfusion with potassium free RINGER solution has not lasted too long, in which case probably a small amount of potassium remains in the organ which is of itself, not sufficient to entertain the movements.

VII. The movements appearing after revival with uranium are not so powerful as after revival with potassium: the frequency of the uranium contractions is also less (12—36 per hour). The smallest sufficient quantity of uranylnitrate is ± 15 mgr. p. L., the maximum quantity ± 40 mgr. p. L.

VIII. The radiophysiological antagonism between K $\rightleftarrows$ U also appears in the case of the frog's oesophagus.

IX. The organ acting powerfully on its tissue-potassium does not show a complete paradoxon when changed to uranium RINGER the uranium condition appearing gradually. The paradoxal transition can best be studied after perfusing the heart with potassium-free RINGER solution for 24 hours, at a moment when only a slight motion remains.

X. The paradoxon U $\rightleftarrows$ K lasts longer than the paradoxon K $\rightleftarrows$ U.

XI. The paradoxon K $\rightleftarrows$ U lasts a short time and is characterized by a long staircase.

XII. The equilibrium mixtures (K $\rightleftarrows$ U) are more easily

found by starting from the uranium condition and adding potassium than vice versa.

XIII. Fluoresceine in a dose of 300 mgr. p. L. sensitizes towards the uranium side.

XIV. LIBBRECHT'S potassium paradox is also seen in the case of the oesophagus.

XV. Temporary increase of tonus can be caused by mechanical influences. Sudden change in the speed of the perfusion, passage of air bubbles along the organ can be the cause of temporary increase of tonus.

XVI. Potassium has no permanent influence on the tonus. (As a temporary result we may see:) a). increase of tonus; b). decrease of tonus; c). variations in tonus.

XVII. During the uranium automatism the variations in tonus are slight or missing altogether.

XVIII. Faradic stimulation of the vagus (vago-sympathetic nerve) causes a tonus effect on the movements as well as a frequency- and a power effect, with after-action. Vagus stimulation causes hypertonus and hypermotility. The latent period lasts 5—10 sec.

XIX. The vagus excitability is lost by extraction of potassium, before the automatism has ceased. Then first the frequency- and power effects disappear and afterwards the tonus effect.

XX. The vagus excitability lost by removal of potassium can be revived by addition of the same; then tonus and power-effects make their appearance first.

XXI. Uranium can serve as a substitute for potassium in its action on the vagus function as far as the automatism is concerned, but in the revival of the vagus excitability through uranium the power- and frequency effects reappear very weakly. The latent period lasts longer in the uranium condition than in the potassium condition.

XXII. Addition of choline (in a concentration of 1 : 4000) to the potassium-free RINGER temporarily increases the tonus and increases the frequency. Subsequently followed by retardation of the movements while the tonus decreases.

XXIII. Choline sensitizes potassium in its influence on the frequency and the power of the movements, but is not able

to revive the automatism when the movements have

XXIV. The choline action is the same in the potassium and uranium condition.

XXV. Adrenaline added in a concentration of 1 : 200.000 causes decrease of tonus with retardation of the movements, without previous stimulation, both in the potassium and uranium condition.

With concentrations of 1 : 800.000 we still see this decrease of tonus; the retarding action is also slightly present. In still weaker concentrations adrenaline can temporarily increase the height of the contractions.

The vagus excitability is suppressed by adrenaline and returns if this poison is washed out with potassium-free Ringer in time.

A contrary action of adrenaline on the automatism after the organ has been first sensitized through the antagonistic choline action was not noticed.

XXVI. Nicotine causes the tonus to relax and the movements to cease, after a temporary stimulation. After some time the movements return. Further addition of nicotine then has no more influence.

This action is the same in the potassium and uranium conditions.

XXVII. Nicotine has no influence on the radiophysiological phenomena as regards the substition of potassium by uranium and exercices no influence on the antagonistic action.

§ 14. Conclusions.

The two chief laws of physiological radioactivity also hold good for the frog's oesophagus. The results do not differ, in general, from the experiences obtained from work on other organs, as far as the equiradioactive substitution and the radiophysiological antagonism.

It appeared that uranium could take the place of potassium in its action on the automatism, which is comprehensible because of the radiating power of uranium. As however a little potassium, as well as calcium, is needed for a contraction which is at all powerful, we can understand that the uranium movements

are most powerful when a sufficient quantity of potassium has been left in the tissues, which is however by itself and with respect to the uranium of too weak radiating power to entertain the automatic movements. As we showed in § 7 the organ which is still contracting powerfully on its own tissue-potassium does not show a paradoxon if perfused with uranium RINGER solution; the uranium condition appears gradually. On the contrary the paradox K → U does appear if the store of potassium has previously been exhausted for the greater part, or in the beginning after revival with potassium RINGER, It is very probable that various workers who have studied these paradoxa have not taken these facts into account.

HART [1]), for instance, found in his experiments with the rainworm that potassium could be substituted by uranium in the RINGER solution, but saw no paradoxes.

An explanation for the differences in time between the varions paradoxa can be found in the difference of adsorption of potassium and uranium ions; the uranium ions diffusing less easily but, once adsorbed, adhering far more closely than the potassium ions. Zeehuizen's experiments, the results of which were mentioned on page 141, seem to point in this direction.

There has already been much controversy about the origin of the automatic movements, both the myogenic and neurogenic theory being maintained by many research-workers, among whom are physiologists. Up to 1904 neither of the two parties had succeeded in giving a satisfactory decision in one or other direction. Through MAGNUS [1]) and LANGLEY'S excellent experiments in 1904 it seemed that the case would be settled in favour of the neurogenists, but later on the advocates of the myogenic theory renewed their attacks successfully and it was especially through the work of GUNN and UNDERHILL [2]) ALVAREZ and MAHONEY [3]), (CARLSON, [4]), GARREY [5]), and others that the

---

1) P. C. Hart. Arch. néerl. de Physiol. T. IX. 1924. p. 1.

1) Magnus. Arch. f. d. ges. Physiol. 1904. 102. p. 123 and 349; 1904, 193. p. 525; 1905, 108. 1.

2) Gunn and Underhill. Amer. Journ. of Physiol. 1914. VIII, p. 275.

3) Alvarez and Mahoney. Amer. Journ. of Physiol. Vol. 45, p. 342, 1918, and id: 1922. Vol. 69, p. 421.

4) Carlson. Amer. Journ. of Physiol. 1922. Vol. LXI.

5) Garrey. Journ. of gen. Physiol. 1920. Vol. III, p. 41.

neurogenic theory lost ground, through whole series of experiments are still needed to decide the question entirely. From the facts mentioned under V, XXVII in the Actual Results and from the experiments described in § 12 we must conclude that the origin of the automatic movements in the frog's oesophagus lies, almost certainly in the muscle.

Perhaps the movement is roused in another part of the cell substance and not in the transitionplace of nerve to muscle element; the intermediate substance called by LANGLEY [6]) receptive substance; synapsis by ASHER [7]) „neuroplasmatische Zwischensubstanz", by DIXON and BRODIE [8]) „myoneural junction", and generally considered as the point of action of the substances influencing the parasympathetic and sympathetic nerves. Whether this intermediate mechanism is of a chemical or physical nature can be left out of the question here. The fact that the action of the vagotropic choline and the sympathicotropic adrenaline on automatism remain unaltered both in the potassium and uranium condition can then be understood by supposing that the orginin of the rhythmical movements must be sought for in an other part of the cell-substance and that both cell-mechanisms do not react in the same manner to chemical and chysical stimuli. This is partially proved by the fact that the automatic movements, obeying the laws of radiophysiology and ion-balance, appear even if the action of the intermediate substance has been retarded or suppressed by nicotine or other agents. As long as a reciprocal action exists between both mechanisms we see that stimulus of the vago-sympathetic nerve influences the movements. The automatism, can, however, persist while the function of the intermediate substance has long been suppressed or retarded. For instance if potassium is extracted the action of the vagus stimulus disappears before these rhythmical movements have ceased and even if a temporary revival of the vagus excitability can be called forth by means of addition of potassium, it cannot keep place with the revival of the movements which has often appeared in full power before the vagus irritability has returned. As LANGLEY has shown nico-

---

[6]) Langley. The automatic nervous system 1921.

[7]) Asher - quoted from Boeke - Ergebnisse der Physiol. Bd. 19, 1921.

[8]) Brodie and Dixon. Journ. of Physiol. Vol. 30. 1905.

tine paralyzes the synapsis. We noticed that relaxation follows a short initial stimulus if nicotine has silenced the automatic oesophagus movements. Through the sudden separation of the connection between intermediate mechanism and contraction mechanism we see that the movements are temporarily retarded — and reappear gradually in spite of the fact that the nicotine is still acting. If more nicotine is added, is any concentration no further influence is noticed. The movements continue, in their radiophysiological relations just as otherwise.

Although we were not able to show the antagonistic action of uranium with regard to the vagus, by means of an equilibrium-mixture K $\rightleftarrows$ U, (with which the function of the myoneural synapsis could be temporarily suppressed and made to return by increasing one of the components), I conclude from the fact that uranium can recall the vagus-effect, lost through lack of notassium, (even though it be only in powerless contractions) and also from the fact that the action of choline and of adrenaline on the automatic movements is the same both in the potassium and uranium condition, — that not only the automatic movements but also the synapses are under the influence of radioactivity. The study of the vagus action during the automatism has led research-workers to look for the vagus synapses in the muscle. If we look for an explanation of the facts found, numerous difficulties are encountered. Vagus stimulation has the following influence on oesophagus automatism. It alters the a) powereffect, b) tonuseffect, c) frequency effect. In accordance with other workers (CARLSON, LUCKHART and others) we saw hypertonus and hypermotility appear after faradic stimulation of the N. vagus. Through extraction of potassium the vagus irritability diminished and generally disappeared before the rhythmical movements had ceased, to return when potassium was again added.

LELY proved HOWELL [1]) and ASHER'S statements for the frog's heart, i. e. that vagus irritability decreases by removal of potassium. He found that an increased excitability preceeds the stage of diminished irritability appearing when the potas-

---

[1]) Howell. Amer. J. of Physiol. Vol. 15, p. 294. 1905: Vol. 21, p. 55, 63, 1902.

sium-free RINGER, perfusion is continued. J. B. ZWAARDEMAKER and ten CATE were also able to state this.

I was not able to find this phenomenon again in the case of the frog's oesophagus, although I do not wish to conclude from my negative results that it is missing, as I have not sufficient proofs.

It appeared, however, that uranium could recall the function of the myoneural synaps which was lost through extraction of potassium. The theory that vagus stimulation could free potassium in the synapses, may perhaps hold good for the frog's heart, but it is not tenable in the case of the oesophagus. The power- and frequency effect might be explained by it, but the tonus effect in diagonally opposed to it, as potassium does not produce increase but decrease of tonus. Also the revival of the vagus irritability by means of addition of potassium, after this has been lost through extraction of potassium, while there is sufficient diffusible potassium in the tissues to entertain the movements, is not in keeping with this theory.

GASKELL [2]) accepts that choline is set free through vagus stimulation. LOEWI [3]) supposes that irritation of the vagus produces a choline-like substance (vagus hormone) and that stimulation of the sympathetic nerve sets free some adrenaline-like substance at the place where the stimulus acts. LOEWIS' supposition has gained in plausibility since we know, through MAGNUS and LE HEUX'S [4]) experiments, that choline must be considered as the hormone for the movements of the intestine, and that choline esters have an intensive action. According to LE HEUX'S work it seems that fermentation plays an important part in the building up of these esters.

LOEWI found that the choline content in the frog's heart increased from 2—5 fold after vagus stimulation.

BRINKMAN and van DAM tried to prove the correctness of LOEWI'S conception by causing the hormonal nerve stimulus to act on the stomach of another frog. To that purpose they made the perfusing fluid run, after vagus stimulation,

---

[2]) Gaskell. The involuntary nerve system. 1916.

[3]) Loewi. Pflüger's Archiv. Bd. 189, p. 239, 1921; Bd. 193, p. 210, 1922.

[4]) Magnus and Le Heux. Pflüg. Arch. Bd. 173, p. 9, 1919; Bd. 179, p. 177, 1920; Bd. 190, p. 230, 301, 1921.

out of the heart of one animal into the stomach artery of another, and saw that every time the vagus was irritated in the one animal, the automatism of the stomach of the other frog increased. They used a potassium RINGER solution, however, with a potassium content of 0.005 %,—0.02 %, as they in this manner obtained the most distinct action of vagushormone and potassium effect. ASHER [2]) looks upon LOEWI'S conception as not being sufficiently well grounded, he considers BRINKMAN'S experiments not sufficent proof, as the effects seen are taken to be the result of potassium action in the sence of .HOWELL, in other words that the potassium content of the fluid increases through vagus stimulation. He, ASHER was able to suppress the irregular action of the frog's heart caused by lack of potassium through perfusion with potassium-free RINGER by using potassium RINGER in which KCl was present in a smaller quantity than used in BRINKMAN'S experiments; he also saw a revival of the automatism analogous to that seen during perfusion with a potassium free RINGER solution which has been collected after it has passed a frog's heart during vagus stimulation.

Choline only could explain the action of the vagus stimulation in my experiments even less than potassium, as choline does produce increase of tonus if potassium is absent but has no influence on the automatic movements.

If the rhythmical contractions cease through lack of potassium choline is not able to revive them.

If the vagus has become inexcitable through the washing out of potassium choline can also not restore its irritability.

On the other hand we can more easily account for the inexcitability of the vagus arising through adding adrenaline, because of its antagonistic action towards choline, than through the potassium theory. HOWELL'S theory alone does not explain everything, however, and must be supplemented. Perhaps this is possible in the direction of a certain supposed compound of potassium with „something else". There is a possibility that this „something else" is a substance which lowers the surface tension, for BRINKMAN and van DAM found something of the sort during vagus-stimulation.

---

[1]) Brinkman and v. Dam. Pflüg. Arch. Bd. 196, p. 66, 1922.
[2]) Asher. Zeitschr. f. Biol. 1923, Bd. 78, p. 297.

This characteristic of lowering the surface-tension belongs to many substances, however, so that other things than a vagotropic compound may play a part here.

By fusing HOWELL'S theory (potassium set free) and GASKELL-LOEWI'S conception we can aesily explain the vagus action. Frequency and power effect may be considered as a result of the liberation of potassium, the increase of tonus through the choline (or choline-like substance), in which latter case the strongly sensitizing action of choline on potassium may also be of influence.

Apart from HOWELL-LOEWI'S theory we must acknowledge the necessity of bioradioactivity, not only for the automatism but also for the synapsis functions.

My experiments have shown this necessity both for the automatic movements and for the myoneural synaps, in the case of the frog's oesophagus, at least.

EINE EINFACHE METHODE ZUR BESTIMMUNG DES GESAMTGASWECHSELS BEIM KÜNSTLICH VENTILIERTEN TIERE.[1]

VON

J. G. DUSSER DE BARENNE UND G. C. E. BURGER.

Die bis jetzt bekannten Methoden zur Bestimmung des Gaswechsels von Tieren unter künstlicher Ventilation erfordern, jedenfalls soweit sie uns bekannt sind, immer eine ziemlich komplizierte Apparatur, z. B. eine Doppelpumpe für Druckund Saugluft im geschlossenen System, wie die **MEYER**sche Pumpe oder die Pumpe nach SCHUSTER oder die Apparatur nach TANGL [2]).

Wir geben hier eine Methode, die gestattet, mit in jedem physiologischen Institut vorhandenen ganz einfachen Mitteln eine Apparatur zur Bestimmung des Gesamtgaswechsels unter künstlicher Atmung zusammenzusetzen.

Die Trachealkanüle des Versuchstieres (ohne Seitenast oder mit verschlossenem Seitenast) ist mit dem unpaaren Bein einer Y-förmigen Kanüle verbunden, die 2 anderen Beine stehen mit einem In- bzw. Exspirationsventil (**MüLLER**sche Wasserventile mit ca. 2 mm Widertand) in Verbinding. Durch das Einatmungsventil gelangt die Luft des Blasebalges oder der Druckpumpe des gewöhnlichen Apparates für die künstliche Atmung in die Lungen des Tieres; durch das Ausatmungsventil treiben die aufgeblasenen Lungen ihre Luft wieder aus. Um aber unter diesen Umständen die künstliche Atmung des Tieres auszuführen, ist es nötig, zu verhindern, dass die Luft während der Einblasung einfach durch die Y-Kanüle zum Ausatmungsventil entweicht. Dazu muss also während der Lufteinblasung der Weg zum Ausatmungsventil abgeschlossen sein; am Ende der künstlichen Einatmung aber muss dieser Ausatmungsweg wieder frei sein, damit der Thorax

---

1) Aus Pflügers Archiv. f. d. ges. Physiol. Bd. 209, p. 120. 1925.
2) F. Tangl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 98, p. 588. 1903.

die Luft austreiben kann. Mit der nächsten Einblasung muss der Ausatmungsweg wieder blockiert sein usw.

Diese periodische Blockierung und Öffnung des Ausatmungsweges kann einfach in folgender Weise automatisch gemacht werden. Auf dem Gummischlauch, der das eine Bein der Y-förmigen Kanüle mit dem Ausatmungsventil verbindet, liegt der Anker eines Elektromagneten. Sobald ein Strom durch den Elektromagneten passiert, wird der Anker angezogen und der Ausatmungsweg blockiert, um mit der Öffnung des Stromes wieder freigegeben zu werden, indem die Elastizität des Gummischlauches den Anker emporhebt. Schliessung und Öffnung des Stromes werden nun automatisch bewirkt durch einen Quecksilberkontakt, in den ein langer Metallstab taucht, der exzentrisch an einer Metallscheibe befestigt, frei herabhängt. Diese Metallscheibe ist auf der Achse des Treibrades des Apparates für die künstliche Atmung angebracht und dreht sich daher mit genau derselben Geschwindigkeit wie diese Achse, und somit in demselben Tempo wie der Blasebalg des Apparates für die künstliche Atmung. In dieser Weise wird der Metallstab mit jeder Umdrehung der Achse einmal emporgehoben und gesenkt und dadurch mit jeder Hin- und Herbewegung des Blasebalges je einmal der Kontakt geschlossen und geöffnet. Durch eine geringe Phasenverschiebung zwischen der Bewegung des Blasebalges und des Metallstabes (durch eine geringe Drehung der Metallscheibe auf der Achse des Treibrades) ist es ganz leicht zu bewirken, dass der Ausatmungsweg automatisch gerade vor dem Anfang einer inspiratorischen Lufteinblasung blockiert und gerade nach dem Ende einer solchen Einblasung wieder geöffnet wird. (Siehe die Abbildung im Original).

Es ist natürlich nicht nötig, eine solche Blockierung am Einatmungsschlauche zu haben, weil während der Ausatmung das Einatmungsventil selbst die Luft am Entweichen verhindert. Theoretisch ist das Ausatmungsventil hier eigentlich überflüssig; wir haben es aber angebracht, weil man an den 2 Ventilen sich leicht von dem richtigen Funktionieren der Apparatur, besonders was die Zeitlage der Abschlussphase des Ausatmungsweges zur Einblasung betrifft, überzeugen kann.

Während der Versuchsperiode, für die man die Gaswechseldaten wünscht, wird ein leerer, schlaffwandiger Gummiballon, in unseren Versuchen von etwa 14 l Inhalt, mit dem Ausatmungs-

ventil verbunden und so allmählich mit der Ausatmungsluft des Tieres gefüllt. Am Ende der Periode von 10—15', deren Dauer genau mit der Stoppuhr gemessen wird, nimmt man, nach guter Durchmischung des Inhaltes des Ballons, eine Probe der Ausatmnugsluft und analysiert dieselbe auf ihren O_2- und CO_2-Gehalt, z. B. mit dem HALDANE-Apparat. Das Volum der ausgeatmeten Luft, d. h. also die Ventilation während der betreffenden Versuchsperiode, wird in einem kleinen, genau kalibrierten Spirometer von 5—6 l Inhalt gemessen.

Es kann natürlich auch die Ausatmungsluft direkt in einem grösseren, genau ausbalancierten Spirometer von etwa 15 l Inhalt aufgefangen werden, aber wir glauben, dass die erstere Methode am Ende noch einfacher ist. Spezielle Bestimmungen haben gezeigt, dass eine merkbare Diffusion von CO_2 durch das Gummi des Ballons innerhalb 20—30' nicht stattfindet.

Es hat sich uns diese einfache Methode zur Bestimmung des Gesamtgaswechsels am künstlich geatmeten Tiere in einer Versuchsreihe an der dekapitierten Katze schon sehr gut bewährt.

EIN APPARAT ZUR GRAPHISCHEN BESTIMMUNG DES GESAMTGASWECHSELS BEIM MENSCHEN.[1])

G. C. E. BURGER UND J. G. DUSSER DE BARENNE.

Das Studium des Gaswechsels, besonders des Grund-, Erhaltungs-, Basal- oder Standardumsatzes, ist in den letzten 10—15 Jahren sehr fleissig in Instituten und vorwiegend in der Klinik betrieben worden.

Zweifellos haben die relativ einfachen Methoden, worüber man zur Zeit für die Feststellung der metabolischen Prozesse bei unseren Patienten, selbst von solchen, die ans Krankenbett gefesselt sind, verfügt, zu diesem Enthusiasmus für klinische Gaswechseluntersuchungen des letzten Jahrzehnts beigetragen. Die bekannten Methoden von **Francis Benedict** und **Krogh**, welche die graphische Bestimmung des O_2-Verbrauches beim Menschen in kurzen Versuchsperioden gestatten, haben Gaswechseluntersuchungen auch für den nicht besonders darauf spezialisierten Arzt möglich gemacht.

Obwohl diese Methoden sicherlich gute Resultate ergeben, muss doch anderseits zugegeben werden, dass der wissenschaftlich tätige Kliniker ausführlichere Gaswechseldaten wünscht, jedenfalls wünschen kann, besonders mit Rücksicht auf das Studium der Zuckerkrankheiten, die z. B. nur aus einer Untersuchung des Gesamtgaswechsels zu eruieren sind, also neben dem O_2-Verbrauch auch der CO_2-Abgabe und des respiratorischen Quotienten (R.Q.).

Um diese Gaswechseldaten zu erhalten, hatte man bis jetzt zu einer der bekannten älteren gasanalytischen Methoden seine Zuflucht zu nehmen, unter denen wir besonders die bewährte

---

[1]) Vorläufige Mitteilung auf der 88. Naturforscherversammlung in Innsbruck am 28. IX. 1924; Dusser de Barenne, J. G. und G. C. E. Burger: Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 2, S. 68. Ausführlich in Ztschr. f. d. gesamnte experimentelle Medizin. Bd. 49, p. 130. 1926.

Methode von ZUNTZ-GEPPERT hervorheben möchten, der wir vielleicht am meisten für unsere klinischen Kenntnisse über den Gesamtgaswechsel verdanken. Aber die Gasanalyse hat ihre „Tücken" und gibt deshalb nur in sehr geübten, zuverlässigen Händen vertrauenswerte, regelmässige Resultate. Die Tatsache, dass in den Methoden von KROGH und BENEDICT jede Gasanalyse fortfällt, hat sicherlich nicht wenig zu ihrem Erfolg in der Klink beigetragen.

Die hier von uns beschriebene Methode vereinigt in sich die Vorteile beider Methoden, der gasanalytischen, weil sie gestattet, genau so wie z. B. die ZUNTZ-GEPPERT-Methode, den Gesamtgas wechel des Menschen zu bestimmen, und der Methoden von BENEDICT und von KROGH, weil auch bei unserer Methode es sich 1. um eine graphische Bestimmung des Gaswechsels handelt, 2. jede Gasanalyse fortfällt. Es ist mit unserer Methode möglich, innerhalb eines kurzen Versuches von 10 bis 15 Minuten nach graphischer Methode genau zu bestimmen: 1. die Ventilation in der betreffenden Versuchsperiode, 2. den O_2-Verbrauch, 3. die CO_2-Abgabe, 4. den RQ. Alle Gaswechseldaten erhält man in 2 Kurven, jederzeit zur Reproduktion und zur objektiven Kontrolle bereit, vor sich.

Das Prinzip dieser Methode, die wir [1], [2] im Tierversuch schon in mehreren Untersuchungen benutzt haben, ist kurz folgendes:

Aus einem Volumschreiber nach KROGH ohne Natronkalk (s. S. 168) atmet die Versuchsperon durch ein Einatmungsventil atmosphärische Luft ein und atmet nicht direkt in den Volumschreiber wieder aus, sondern in ein grosses Spirometer, in welchem die Ausatmungsluft aufgefangen wird. Dieses grosse Spirometer ist luftdicht in einem grösseren Behälter eingeschlossen, aus dem mit jeder Ausatmung in das Spirometer ein Luftvolum, das genau so gross ist wie das Volum der ausgeatmeten Luft, zum Volumschreiber hinübergedrängt wird; der grosse Behälter und der Volumschreiber stehen nämlich durch einen weiten Schlauch miteinander in Verbindung. In dieser Weise wird die CO_2 der Ausatmungsluft nicht absorbiert, sondern im Spirometer aufgefangen, kann somit volumetrisch sich äussern, als käme sie direkt

[1]) Dusser de Barenne, J. G. und G. C. E. Burger: Klin. Wochenschr. 1924, S. 395 und Journ. of physiol. Bd. 59, p. 17. 1924.

[2]) Dusser de Barenne, J. G. und G. C. E. Burger: Proc. of the roy. acad. Amsterdam. Bd. 27, p. 382. 1924.

in den Volumschreiber zurück, ohne dass aber „rebreathing", ein Wiedereinatmen der ausgeatmeten CO_2 stattlindet.

Die Atemzüge der Versuchsperson werden von dem Volumschreiber registriert; aber während bei der KROGHschen und BENEDICTschen Methode die 'Ausatmungkurve den O_2-Verbrauch darstellt, gibt unsere Methode eine weniger steil herabsinkende Kurve, weil die CO_2 der Ausatmungsluft nicht absorbiert wird.

Am Ende der Versuchsperiode ist das Spirometer mit Ausatmungsluft mehr oder weniger gefüllt. Jetzt muss ermittelt werden, wievel CO_2 in dieser Luft vorhanden ist. Dazu wird in einer bald näher zu beschreibenden Weise diese CO_2 absorbiert. Mit zunehmender Absorption dieses Gases wird selbstverständlich das Volum der im Spirometer aufgefangenen Ausatmungsluft abnehmen und das Spirometer dementsprechend heruntersinken, bis alle CO_2 aus seinem Inhalt absorbiert worden ist. Diese Senkung

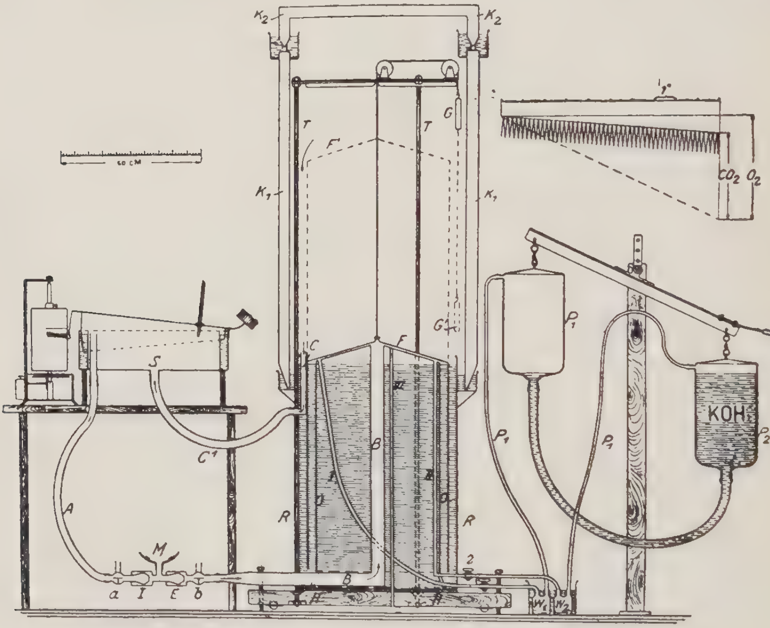


Abb. 1.

des Spirometers ist möglich, weil Hand in Hand mit der Verkleinerung des Volums der Ausatmungsluft ein genau gleich grossen Volums der Ausatmungsluft ein genau gleich gros-

ses Volum an Luft aus dem Volumschreiber in den das Spirometer umgebenden Behälter durch den Luftdruck hinübergedrängt werden wird. Die Absorption der CO_2 im Spirometer wird sich daher in einer allmählichen Senkung des Volumschreibers während der Absorptionsperiode kundgeben. Wenn alle CO_2 aus des Ausatmungsluft absorbiert worden ist, ergibt diese Senkung des Volumschreibers während der Absorption bei bekannter Eichung des Volumschreibers die während der Atmungsperiode ausgeschiedene Menge CO_2. Die Senkung der Atmungskurve addiert zur Senkung der Absorptionskurve stellt die während der Versuchsperiode aufgenommene Menge O_2 dar. Das Schema in der rechten oberen Ecke von Abb. 1 demonstriert das eben gesagte.

Wir wollen jetzt zur näheren Beschreibung unseres Apparates übergehen, wobei sich zu gleicher Zeit Gelegenheit funden wird, an Hand von Abb. 1 auf alle tchnischen und methodischen Einzelheiten einzugehen.

S ist ein Volumschreiber nach KROGH mit einer aktuellen Kapazität, d. i. der Inhalt des Deckels, von ca. 7 Liter; selbstverständlich kann hierfür auch ein BENEDICT-Spirometer oder irgendein gewöhnliches, wenn nur genau bearbeitetes Spirometer von etwa 6—8 Liter Inhalt, das zur Registrierung eingerichtet und mit 2 weiten Atmungsröhren versehen ist, benutzt werden. Während bei der KROGHschen und der BENEDICT-schen Methode zur grapischen Bestimmung des O_2-Verbrauches der Behälter teilweise mit Natronkalk gefüllt ist, ist das bei unserer Methode nicht nötig und deshalb zu unterlassen, weil die Atmungsluft nicht in den Volumschreiber zurückgelangt. Ein weiterer Unterschied von unserer Methode mit denen von BENEDICT und KROGH wird noch weiter unten an geeigneter Stelle (S. 135) erwähnt werden.

Während der Versuchsperiode atmet die mit Nasenklemme versehene Versuchsperson durch ein Mundstück *M* und ein Einatmungsventil *I* und den Schlauch *A* aus dem Volumschreiber *S* ein und entlang dem Ausatmungsventil *E* und dem weiten kupfernen Rohr *B* von 40 mm lichter Weite in das Spirometer *F* aus.

Anfäglich benutzten wir als Ventile gewöhnliche Müllersche Wasserventile mit einem Widerstand von etwa 2 mm Wasser. Obwohl diese uns sehr gute Dienste leisteten, haben wir in letzter Zeit trockene Gummiventile nach Sadd benutzt; diese schliessen sehr gut und haben vor

den Müllerschen Ventilen den Vorteil, dass sie geräuschlos arbeiten, was für eine regelmässige und gleichmässige Atmung der meisten Versuchspersonen sehr wesentlich ist.

Vor der eigentlichen Versuchsperiode atmet die Versuchsperson einige Zeit aus der Zimmerluft ein und darin wieder aus durch die Dreiweghähne *a* und *b*; es ist das nötig, damit die Versuchsperson adaptiert wird an die Atmung durch Mundstück und Ventile, ehe die eigentliche Versuchsperiode anfängt.

Das Spirometer *F* ist aus sehr dünnem verzinntem Kupferblech gemacht und hat einen Inhalt von ca. 130 Liter, so dass Versuchsperioden bis zu 20 Minuten bei ruhiger Atmung geschrieben werden können. Der Durchschnitt ist 46 cm., die Höhe in der Mitte des konischen Daches 82 cm, an der Peripherie 74 cm. Das Spirometer hängt an einem starken, biegsamen Kupferdraht, der über 2 kleine kupferne Räder auf Kugellagern läuft. 3 Stangen *T*, von denen 2 in Abb 1 gezeichnet sind, tragen das Kreuz, worauf die 2 Räder angebracht sind. Das Spirometer ist durch das Gewicht *G* (ca. 8 kg) so genau ausbalanciert und alles läuft so glatt, dass es, wie wir ausprobiert haben, schon durch einen Überdruck von weniger als 1 mm Wasser (ca. 0,5 mm) in Bewegung gesetzt wird. Bei Benutzung von MÜLLERschen Wasserventilen kann man den der Atmung der Versuchsperson gebotenen Widerstand an der Steighöhe des Wassers im Einatmungsventil während der Ausatmung leicht abmessen. Es zeigte sich, dass diese Steighöhe, wenn die Versuchsperson durch die Dreiweghähne *a* und *b* mit der Zimmerluft verbunden war, ca. 10 mm Wasser betrug; wurde nun die Versuchsperson durch Drehen der Hähne a und b um 90^{0} am Apparat angeschlossen, so konnte keine Zunahme dieser erwähnten Steighöhe konstatiert werden. Hieraus geht hervor, dass die Atmung an unserem Apparat nicht mit einem nennenswerten Extra-Widerstand einhergeht.

Das Spirometer F taucht in einen grossen, zylindrischen Wasserbehälter RR mit einem Durchmesser von 56 cm und von 85 cm Höhe. In RR steht ein kleineres zylindrisches Gefäss OO mit konischem Dach, das dieselbe Neigung hat wie das Dach des Spirometers F; wenn F in seiner niedrigsten Stellung steht, wie beim Anfang eines Atmungsversuches, so füllt OO den konischen Teil des Spirometers ganz aus und ist dessen toter Raum sehr klein. In der Mitte des konischen Daches von OO ist die Öffnung des weiten Ausatmungsrohres B eingelötet; diametral einander

gegenüberstehend an der Peripherie des Daches von OO münden noch die Öffnungen von 2 engen kupfernen Röhren I und II, die dort ebenfalls eingelötet sind. Diese Röhren münden ausserhalb von RR aus und können dort durch die Hähne 1 und 2 verschlossen werden. Wir kommen auf die Bedeutung dieser Röhren noch zu sprechen.

Aus dieser Schilderung wird es deutlich sein, dass das Innere von OO keine Kommunikation mit der Aussenluft hat, so dass, obwohl der Boden von OO perforiert ist, das Wasser in RR nicht in OO aufsteigen könnte, wenn es nicht einen Ausweg für die in OO eingeschlossene Luft gäbe. Dieser aber ist in dem Rohr III gegeben, das oben, unter dem konischen Dach von OO, eine Öffnung hat und durch den Boden von RR und den Holzboden, auf dem der ganze Apparat steht, hindurchgehend, das Innere von OO mit der Aussenluft in Verbindung setzt. Es kann jetzt das Wasser in OO aufsteigen, bis es in gleicher Höhe mit dem Wasser in RR steht. Der Durchmesser von OO ist 44 cm, die Höhe in der Mitte des konischen Daches, d. h. also in der Mitte des Rohres B, 81 cm, an der Peripherie 73 cm. OO steht auf 3 kleinen, 6 cm hohen Füssen, die am Boden von RR angelötet sind.

Etwas unter dem oberen Rande des Wasserbehälters RR ist ringsherum an seiner Aussenseite eine Rinne aus Zink angebracht, in der der grosse doppelwandige Behälter K_1K_2, der das Spirometer F umgibt, steht. Durch Füllung dieser Rinne mit Wasser ist das Gefäss K_1K_2 luftdicht abgeschlossen. Oben ist es in 2 Teile geteilt, wo wieder durch eine Wasserrinne luftdichter Abschluss bewirkt wird. Der kleinere obere Teil K_2 ist somit leicht abnehmbar, wodurch man bequem ins Innere von K_1K_2 gelangen kann, ohne dass es jedesmal nötig wäre, diesen ganzen Behälter aufzuheben. Hierdurch wird eine sehr gute Wärmeisolation des in K_1K_2 abgeschlossenen Luftvolumens herbeigeführt; wir kommen hierauf noch ausführlich zu sprechen. Durch das weite Rohr C und den Gummischlauch C' kommuniziert diese Luft in K_1K_2 mit der Luft im Volumschreiber S. Das Rohr C ist, soweit es zwischen der Wand des Wasserbassins RR und dem Spirometer F verläuft, abgeplattet.

Während der Registrierung einer Atmungskurve geht es nun folgendermassen zu: Mit jeder Ausatmung der Versuchsperson gelant die ausgeatmete Luft durch das Ventil E und Rohr B in

das Spirometer F, das also mit jeder Ausatmung mehr und mehr gefüllt wird und ruckweise aufsteigt. Mit jeder exspiratorischen Hebung des Spirometers F wird ein Teil der in K_1K_2 abgeschlossenen Luft, und zwar ein Teil genau so gross wie das Volum der ausgeatmeten Luft, durch Rohr C und Schlauch C' in den Volumschrieber S hinübergedrängt und geht dessen Schreibspitze in die Höhe. Mit jeder Einatmung saugt die Versuchsperson ihr Quantum Einatmungsluft aus dem Volumschreiber S, dessen Schreibspitze dementsprechend herabsinkt, um mit der nächsten Ausatmung wieder zu steigen.

Weil die Ausatmungsgluft nicht in den Volumschreiber S zurückgelangt, sondern im Spirometer F gefangen bleibt, braucht bei unserer Methode der Apparat nicht, wie bei den Methoden zur graphischen Bestimmung des O_2-Verbrauches von BENEDICT und KROGH mit O_2 gefüllt zu werden, sondern einfach mit der Luft des Experimentierraumes.

Am Ende einer Atmungsperiode ist das Spirometer F mehr oder weniger mit Atmungsluft gefüllt und befindet sich dann z. B. in der Stellung F' der Abb. 1. Wir müssen jetzt zur Absorption der darin vorhandenen CO_2 schreiten; am einfachsten geht das in folgender, der Methode von REGNAULT und REISET (1849) entnommenen Weise.

Im konischen Dach von OO sind, wie schon kurz erwähnt wurde, die 2 kupfernen Röhren I und II, von 10 mm lichter Weite, eingelötet, welche durch das Wasser in RR und OO passierend, unten, gerade oberhalb des Bodens von RR, nach aussen gelangen; jedes Rohr konn hier durch einen Hahn (1 bzw. 2 der Abb. 1) abgeschlossen werden. Während der Schreibung einer Atmungskurve sind diese Hähne verschlossen. Durch einen Gummischlauch steht jede dieser Röhren durch eine WOULFFsche Flasche (W_1 bzw. W_2) und einen längeren Schlauch (p_1 bzw. p_2) in Verbindung mit einer grossen MARIOTTEschen Flasche (P_1 bzw. p_2) von ca. 10 Liter Inhalt.

Die Flasschen P_1 und P_2 sind an den Enden eines Wagebalkens aufgehängt, so dass an dem Griff D die Flaschen leicht auf und ab bewegt werden können. Sie stehen durch einen weiten Gummischlauch miteinander indirekter Verbindung; dafür hat sich uns ein gewöhnlicher Fahrradschlauch, durch eine umgewickelte Metallspirale lose gestützt, sehr gut bewährt.

Die Flasche P_1 steht via Schlauch p_1, Waschflasche W_1 und

Hahn 1 mit dem Rohr I, Flasche P_2 via Schlauch p_2, W_2 und Hahn 2 mit Rohr II in Verbindung.

Am Ende einer Atmungsperiode werden die Dreiweghähne a und b wieder auf die Aussenluft gedreht, damit das ganze System, d. h. der Volumschreiber S und der Behälter K_1K_2, abgeschlossen ist. Es kann jetzt zur Absorption der in F vorhandenen CO_2 geschritten werden [1].

Dazu werden die Hähne 1 und 2, die während der Atmungskurve, wie gesagt, geschlossen waren, geöffnet und die Flasche P_2, angenommen dass wir von der in Abb. 1 wiedergegebenen Stellung des Absorptionsgestelles ausgehen, gehoben und damit zu gleicher Zeit Flasche P_1 gesenkt. Die Kalilauge (10—20 proz.), die sich in P_2 befand, wird dann durch den weiten Gummischlauch, der die beiden Flaschen direkt verbindet, in P_1 hinüberströmen, während P_2 sich entleeren wird. Ein Teil der Atmungsluft, die im Spirometer F sich befand, wird dann durch Rohr II, Flasche W_2 und Schlauch p_2 in P_2 hineingesogen und dort grösstenteils ihrer CO_2 befreit werden; zu gleicher Zeit wird die CO_2-freie Luft, die sich in der anfangs nicht mit KOH-Lösung gefüllten Flasche P_1 befand, entlang Schlauch p_1, Flasche W_1 und Rohr I in das Spirometer F hinübergetrieben werden. Mit dem nächsten „Schlag" des Wagebalkens wird P_2 gesenkt und P_1 gehoben werden; dann wird somit die KOH-Lösung aus P_1 in P_2 überströmen, P_1 vollgesogen werden mit Ausatmungsluft aus F, die CO_2-arm gewordene Luft aus P_2 ins Spirometer F hinübergetrieben werden. Es ist ohne weiteres deutlich, dass nach einer gewissen Anzahl von „Pumpschlägen" mit dem Wagebalken die Ausatmungsluft mehrmals zwischen den Flaschen P_1 und P_2 herumgetrieben und schliesslich alle CO_2 an die Kalilauge abgegeben sein wird.

Das Volum der Ausatmungsluft in F wird dann um das Volum der absorbierten CO_2 verringert sein und das Spirometer F dementsprechend herabgesunken sein. Es ist das möglich, weil durch den atmosphärischen Druck auf dem Deckel des Volumschreibers ein entsprechendes Volum Luft aus diesem entlang C'

---

[1]) Wir werden weiter unten noch sehen, dass am Ende der Versuchsperiode erst noch eine andere Massnahme vorgenommen werden muss; aus didaktischen Gründen tun wir jetzt, als würde an die Atmungsperiode sofort die Absorption der CO_2 angeschlossen.

und C in das Gefäss K_1K_2 herübergedrängt wird. Es muss das geschehen, weil sonst bei der Absorption der CO_2 aus F eine Luftverdünnung in diesem Spirometer entstehen würde.

Das Volum an absorberter CO_2 kann also abgemessen werden an der entsprechenden Senkung der Schreibspitse des Volumschreibers S und weil die absorbierte CO_2 die ausgeatmete CO_2 ist, haben wir in der Senkung des Volumschreibers S während der Absorption ein Mass für das Volum der während der Atmungsperiode von der Versuchsperson ausgeatmeten Menge CO_2. Für die Bestimmung des O_2-Verbrauches während dieser Zeit brauchen wir nur die Senkung der Atmungskurve selbst zu messen und diese zu der Senkung der Absorption der CO_2 hinzuzählen. (Siehe das Schema in der oberen Ecke von Abb. 1).

Es ist ohne weiteres klar, dass die Senkung während der Absorption der CO_2 dividiert durch die totale, dem O_2-Verbrauch entsprechende, Senkung den RQ. ergibt, der während der Atmungsperiode vorgelegen hat. Wir wollen hier schon aussagen dass der so ermittelte RQ. direkt den wahren oder reellen RQ. darstellt und somit bei unserer Methode nicht erst noch wie bei den gasanalytischen Methoden, aus dem „scheinbaren" RQ' ausgerechnet werden muss.

Die Absorption der O_2 aus der Ausatmungsluft könnte am stillstehenden Kymographion gemacht werden, wobei die Schreibspitze des Volumschrebers bei ihrer Senkung dann eine Vertikale aufzeichnen würde, wie im Schema von Abb. 1 angegeben. Tatsächlich führen wir aber diese CO_2-Absorption nicht bei stillstehendem Kymographion aus, sondern schreiben unter der Atmungskurve eine „Absorptionskurve", wobei jede Pumpbewegung mit dem Wagebalken, d. h. also jede partielle CO_2-Absorption, sich als eine kleine, stufenweise Senkung der Kurve kundgibt. Die genaue Ausmessung der Senkung der Atmungs- und der Absorptionskurve wird bald besprochen werden.

Wir gehen jetzt zu der Besprechung einiger Einzelpunkte über.

Es ist oben schon angegeben, dass schnelle Temperaturschwankungen des im Innern von K_1K_2 vorhandenen Luftvolums nicht auftreten können; denen beugen das grosse Wasservolum in RR und die doppelten Wände von K_1K_2, wo zwischen sich Luft befindet, vor. Es wäre aber möglich, dass langsame Temperaturschwankungen dieses Luftvolums

aufträten, z. B. schon dadurch, dass die Ausatmungsluft in das Spirometer F gelangt. Eine solche Temperaturänderung kann aber nur eine ausserordentlich kleine sein, weil die Ausatmungsluft, ehe sie F erreicht, durch das weite Rohr B passieren muss. Der Inhalt dieses Rohres, vom Ausatmungsventil E bis zur Einmündung im Spirometer F, ist ca. 2.25 Liter, also dem Volum von etwa 5 Atemzügen entsprechend. Zum grössten Teil verläuft dieses Rohr B durch das Wasser von RR, das sich auf Zimmertemperatur befindet, so dass vollauf Gelegenheit für die Ausatmungsluft gegeben ist, sich auf Zimmertemperatur abzukühlen. Ausserdem umwickeln wir zu dem Zwecke den ausserhalb RR befindlichen Teil von Rohr B mit einem in Wasser von Zimmertemperatur getauchten Tuch, so dass schon ein grosser Teil, wahrscheinlich selbst der grösste Teil des Temperaturausgleiches der Ausatmungsluft sich ausserhalb des Apparates abspielt. Nehmen wir aber einen Augenblick an, dass die in F aufgefangene Ausatmungsluft noch etwas höhere Temperatur habe als die ausserhalb des Spirometers in K_1K_2 befindliche Luft. Diese Volumvergrösserung würde sich in einer geringen Steigung der Schreibspitze des Volumschreibers S äussern; es ist klar, dass diese Steigung bei der Berechnung der definitiven Senkung der Atmungskurve in Betracht gezogen werden muss. Würde durch irgendeine Ursache eine langsame Temperatursenkung der Luft in K_1K_2 auftreten, so würde daraus eine kleine Senkung des Volumschreibers S resultieren; auch diese müsste natürlich in Rechnung gezogen werden. Auch bei der Ermittlung der endgültigen Senkung der Absorptionskurve muss dieser Faktor der eventuellen langsamen Temperaturschwankungen in Betracht gezogen werdn.

Es ist nun ganz einfach diesem Faktor zum Ausdruck und zur Geltung zu bringen. Wir wollen dabei die Verhältnisse bei der Atmungskurve zum Ausgangspunkt unserer Betrachtungen nehmen; für die Absorptionskurve gelten sie auch.

Ehe die Atmungskurve anfängt, atmet, wie schon hervorgehoben, die Versuchsperson zur „Anpassung" mehrere Minuten durch Mundstück und Ventile und die Dreiweghähne a und b aus der Zimmerluft ein und in sie aus. Die Luft im Apparat ist bei dieser Stellung der Hähne a und b ganz abgeschlossen. Wenn wir während dieser Anpassungsperiode die Schreibspitze des Volumschreibers S am laufenden Kymographion schreiben las-

sen, wird es klar sein, dass die dann gezogene „Kontrollinie" horizontal sein wird, wenn die Temperatur und damit das Volum der im Apparat, d. h. in K_1K_2 und S abgeschlossenen Luft unverändert bleibt. Träte in dieser Vorperiode eine leichte Aufwärmung dieser Luft ein, so würde die Kontrollinie gleichmässig etwas ansteigen, wäre eine leichte Abkühlung vorhanden, so würde die Kontrollinie etwas herabsinken. Sobald die Versuchsperson nach 5—10 Minuten genügend angepasst ist, werden die Dreiweghähne a und b um 90^0 gedreht und damit die Versuchsperson an den Apparat angeschlossen und die Atmungsperiode angefangen wird. Am Ende dieser eigentlichen Versuchsperiode, d. h. nach 10—15 Minuten, dreht man die beiden Dreiweghähne wieder in ihre ursprüngliche Stellung zurück, wodurch der Apparat wieder ganz abgeschlossen und somit auch wieder eine zweite Kontrollinie angefangen wird. Ebenso verfährt man vor und nach der Absorptionskurve. Am Ende des Versuches braucht man nur, nach Fixierung des Kurvenblattes, die beiden Kurven „graphisch zu mitteln", um sofort ihre „wahre" Senking zu erhalten. In dieser Weise werden automatisch etwaige Temperaturschwankungen der im Apparat vorhandenen Luft in Rechnung gebracht. Wie aus Tafel I im Original in Zschr. f. exp. Med. Bd. 49, p. 130. 1926 hervorgeht, sind die Kontrollinien ganz gerade; daraus geht hervor, dass abrupte Temperaturschwankungen des abgeschlossenen Luftvolumens nicht vorkommen, die Wärmeisolation unseres Apparates eine vollauf genügende ist. Ausserdem ist in Tafel I ersichtlich, dass die Kontrollinien in ihrem Verlauf sehr wenig oder gar nicht von der Horizontalen abweichen, woraus hervorgeht, dass nur eine ganz minimale oder keine Temperaturänderung des in K_1K_2 und S vorhandenen Luftvolumens unter den obwaltenden Verhältnisen auftritt.

Die graphische Mittlung der Atmungskurve wird so vorgenommen, dass man zuerst den Ausatmungsstellungen, d. h. den oberen Punkten der Kurve entlang mit einer Nadel die Gerade zieht, die dem Verlauf der Kurve entspricht. In den Punkten dieser Geraden, die dem Anfang und dem Ende der Atmungsperiode entsprechen, zieht man dann die zwei Kontrollinien, parallel den von dem Volumschreiber tatsächlich geschriebenen. Es ist dies meistens nötig, weil nur ausnahmsweise die tatsçchlich geschriebenen Kontrollinien gerade durch den Punkt gehen, durch den sie für die graphische Mittlung der Kurve gezogen werden müssen; in allen anderen Fällen wird man die zu den Kontrol-

linien parallelen Linien, wie in Tafel I ziehen müssen. Bei a in Tafel I ist die wahre Senkung der Atmungskurve, nach dem beschriebenen Prinzip gemessen, angegeben.

Die graphische Mittlung der Absorptionskurve ist noch einfacher. Die von dem Volumschreiber S vor und nach der Absorptionskurve geschriebenen Kontrollinien verlängert man einfach nach der Fixierung des Kurvenblattes; man markiert sich die Punkte 3 und 4 in Tafel I, wo die Kurve diese Kontrollinien verlässt und errichtet dann in der Mitte des von 3—4 gemessenen Abstandes die Vertikale b, deren Länge zwischen den Verlängerungen der beiden Kontrollinien das Volum an absorbierter CO_2 repräsentiert. Es wird deutlich sein, dass mit fortschreitender Verdünnung des CO_2-Gehaltes der Ausatmungsluft die Absorptionskurve in ihrem letzten Abschnitt immer weniger steil absinken wird, um allmählich in die letzte Kontrollinie überzugehen; die einzelnen Pumpschläge sind dann aber noch zu sehen, und um eine glatte Kontrollinie zu bekommen, hat man die Hähne 1 und 2 zu verschliessen oder mit den Pumpbewegungen aufzuhören.

Es ist notwendig, am Anfang und am Ende der Absorptionskurve Kontrollinien zu schreiben, weil die Absorption der im Spirometer F gefangenen CO_2 in den Flaschen P_1 und P_2 mit einer gewissen Wärmeentwicklung, entsprechend der Bildungswärme des entstandenen Kaliumcarbonates, einhergeht. Diese Wärme ist ganz leicht zum grössten Teil ausserhalb des Apparates zu halten, indem man die Flaschen P_1 und P_2 mit in Wasser von Zimmertemperatur getränkten Tüchern umwickelt. Ausserdem passiert die in diesen Flaschen umhergetriebene Luft jedesmal auch die in je einem mit Wasser von Zimmertemperatur gefüllten Eimer gestellten Flaschen W_1 und W_2; dort wird somit auch noch ein Teil dieser Wärme aufgefangen. Dass es tatsächlich gelingt, auch nur einigermassen störenden Temperaturschwankungen in dieser Weise vorzubeugen, geht aus der Tatsache hervor, dass die nach der Absorptionskurve geschriebene Kontrollinie fast genau horizontal und parallel zu der ersten Kontrollinie verläuft, welche vor Anfang der Absorptionskurve verzeichnet wurde.

Die Waschflaschen W_1 und W_2 sind zum Teil mit Wasser gefüllt, damit die Luft, die über der Kalilauge eines Teiles ihres Wasserdampfes beraubt worden ist, wieder mit Wasserdampf gesättigt wird.

Wichtig ist weiter noch folgendes:

Nach der letzten Ausatmung, die die Versuchsperson in den

Apparat gemacht hat, ehe die eigentliche Versuchsperiode durch Umdrehen der Dreiwaghähne a und b abgeschlossen wurde, befindet sich die Luft von etwa 5 Ausatmungen in der weiten Röhre B, denn diese hat, wie schon bemerkt, ein Volum von etwa 2,25 Liter. Es hat, wie deutlich sein wird, diese Luft sich in der Atmungskurve volumetrisch geäussert, als wäre sie schon im Spirometer F angelangt. Die CO_2 dieser Luft muss also auch absorbiert werden; bliebe sie aber in der Röhre B, so würde nur ein winziger Teil der darin enthaltenen CO_2 absorbiert werden. Um diese Luft auch für die Absorption zugänglich zu machen, muss sie ins Spirometer F hinübergetrieben werden, was in folgender Weise ganz einfach geschehen kann. Nach Abschluss der Atmungskurve und der dieser nachfolgenden Kontrollinie verbinden wir den Schlauch p_1, d. h. in der Stellung des Absorptionsgestelles der Abb. 1, (wenn Flasche P_1 unten ist, nimmt man einfach Schlauch p_2) mit dem Anfangsstück der Röhre B und treiben nun, durch langsames Senken von P_1, die darin enthaltene CO_2-freie Luft, ca. 10 Liter also, in B; dabei muss der Schlauch p_2 so lange von der Flasche P_2 abgenommen werden, denn sonst würde, weil die Hähne 1 und 2 ja noch verschlossen sind, das Überströmen der Kalilauge aus P_2 in P_1 nicht stattfinden können. Die in dieser Weise aus P_1 ausgetriebene CO_2-freie Luft wäscht die Röhre B aus und so gelangt auch die von den letzten Ausatmungen stammende CO_2 in das Spirometer F und ist damit zur Absorption erreichbar.

Während dieser Auswaschung der Röhre B, wobei also ca. 10 Liter Luft noch in das Spirometer F hinübergetrieben werden, wird dieses somit dementsprechend steigen und ein genau so grosses Volum Luft aus K_1K_2 in den Volumschreiber S hinübergetrieben werden. Der Deckel des Volumschreibers hat aber nur etwa 7 Liter Inhalt, so dass ein Teil dieser 10 Liter Luft unter dem Rand des Deckels in die freie Luft entweichen wird. Das schadet aber gar nichts, denn das ist keine Ausatmungsluft, die ja im Spirometer F abgeschlossen bleibt. Damit diese Steigung des Volumschreibers beim Auswaschen der Röhre B nicht die Atmungskurve und die Kontrollinie stört, entfernen wir das Kymographion nach Beendigung der die Atmungsperiode abschliessenden Kontrollinie um einige Zentimeter, so dass die Schreibspitze des Volumschreibers die berusste Papierfläche nicht mehr berührt.

Um die Kontrollinie vor Anfang der Absorptionskurve zu schreiben, muss man dann den Deckel des Volumschreibers erst auf irgendein Niveau einstellen. Welches Niveau man dafür wählt, ist ganz irrelevant, wenn man nur dafür sorgt, dass der Inhalt des nicht untergetauchten Teils des Deckels grösser ist als das Volum der zu absorbierenden CO_2; man muss also den Deckel nicht zu tief einstellen, sondern man geht lieber von einer höheren Deckelstellung aus.

Ob die CO_2 der in F gefangenen Ausatmungsluft gleichmässig über das Volum an Ausatmungsluft verteilt ist oder ob eine gewisse Schichtung dabei aufgetreten ist, ist bei unserer Methode ganz irrelevant, weil alle ausgeatmete CO_2 absorbiert wird und wir nicht mit einer „Probe" Ausatmungsluft arbeiten.

Man könnte meinen, dass das Wasser in den Wasserrinnen des Gefässes K_1K_2 und auch das Wasser, das das Spirometer F unten abschliesst, so viel CO_2 absorbiere, dass damit die Resultate beeinträächtigt würden. Um diesen Punkt zu prüfen, haben wir 20 Liter reine CO_2 von einem Zylinder in F gebracht und dann eine lange Kontrollinie über mehr als 30 Minuten in der besprochenen Weise geschrieben. Diese Kontrollinie war genau parallel mit einer Kontrollinie, die einige Millimeter unter der geschrieben wurde, wobei zweiten aber das Spirometer mit atmosphärischer Luft gefüllt war. Hätte auch nur eine geringe, merkbare Absorption der CO_2 in der betreffenden halben Stunde stattgefunden, so hätte die zweite Kontrollinie jedenfalls etwas zur ersten Kontrollinie absinken müssen, wenn auch nur leicht. Die einzige Möglichkeit wäre nur noch, dass eine solche eventuell vorhandene Senkung gerade durch eine ganz langsame Aufwärmung der im Apparat abgeschlossenen Luft genau kompensiert worden wäre, was allerdings eine sehr unwahrscheinliche Annahme ist. Ausserdem haben wir diesen Punkt noch in folgender Weise geprüft. Es wurde von einer Versuchsperson während einiger Minuten in das Spirometer ausgeatmet und nach guter Durchmischung dieser Ausatmungsluft in einem Douglassack eine Probe dieser Ausatmungsluft auf ihren O_2- und CO_2-Gehalt gasanalytisch untersucht, einmal sofort nach der Ausatmung und Durchmischung und einmal nach 30—40 Minuten. Mehrere von solchen Bestimmungen gaben sehr gut übereinstimmende Werte für die betreffenden Gasanalysen, so dass wir auf Grund dieser Kontrollen aussagen können, dass

eine merkbare Absorption von CO_2 durch das Wasser im Apparat innerhalb 30—45 Minuten bei unserer Methode keine Rolle spielt.

Nach Beendigung eines Versuches muss das Spirometer F wieder entleert werden, um für einen folgenden Versuch bereit zu sein. Es ist das am bequemsten so zu machen, dass man am Haken des Gewichtes G ein dünnes Seil befestigt, das durch die obere Wasserrinne, worin K_2 steht, nach aussen gelangt. Wenn man dann nach Emporheben des Gefässes K_2 an irgendeiner Stelle seiner Peripherie, so dass Luft innerhalb K_1K_2 treten kann, das Gewicht G am Seil ganz langsam emporzieht, wird allmählich durch das Gewicht des Spirometers, das jetzt nicht mehr ausbalanciert wird, die Luft aus F ausgetrieben werden, wenn Röhre B durch den Dreiweghahn b mit der Aussenluft in Verbindung gesetzt ist. Wenn das Spirometer F leer ist, dreht man Hahn b um 90^0, setzt K_2 in gute Stellung und legt das nach aussen ragende Stück des Seiles oben auf K_2, weil es, neben K_1K_2 herabhüngend, durch Capillarität allmählich die obere Wasserrinne leerhebern würde.

Die Bestimmung des RQ. aus unseren Kurven ist sehr einfach.

Mit einer Schieblehre, wovon die Distanz der Spitzen noch bis auf 0,1 mm genau abzulesen und auf $^1/_{20}$ mm abzuschätzen ist, messen wir die wahre Senkung der Atmungskurve, d. h. die Länge von a in Tafel I und die wahre Senkung der Absorptionskurve, d. h. die Länge van b in dieser Abbildung. Der RQ. wird dann dargestellt durch den Bruch $\frac{b}{b + a}$, d. i. also für den in Tafel I reproduzieten Versuch: $\frac{42,4}{42,4 + 4,5} = 0,904.$

Wie schon bemerkt wurde, gibt unsere Methode direkt den wahren oder reellen RQ., weil die Differenz im Volum der Ein- oder Ausatmungsluft, die bei den gasanalytischen Methoden die Umrechnung des wahren aus dem scheinbaren R.Q. nötig macht (wenn der RQ. nicht gerade = 1,00 ist), bei unserer Methode automatisch in der Atmungskurve zum Ausdruck kommt und somit bei der Bestimmung der wahren Senkung der Atmungskurve schon in Rechnung gezogen wird.

Der O_2-Verbrauch während der Versuchsperiode wird ganz einfach so berechnet, dass man die Zahl der für b gemessenen

Millimeter multipliziert mit dem Reduktionsfaktor (für trockene Luft von 0^0 und 760 mm Hg) und teilt durch den Eichungsfaktor für den Volumscheiber, d. i. bei unserem Exemplar 15,75, weil dabei 15,75 mm 1 Liter entsprechen. Die Umrechnung auf 1 Stunde ist natürlich deutlich, sowie auch die Berechnung der CO_2-Abgabe. Die Ventilation misst man vielleicht am einfachsten so, dass man an der Atmungskurve die Länge jeder dritten Ein- oder Ausatmung mit der Schieblehre bestimmt, die so gefundenen Zahlen zusammenzählt, mittelt und mit der Anzahl Atemzüge über die betreffende Periode, meistens also über 10 Minuten, multipliziert.

Indem wir von dem Gehalt an CO_2 der Zimmerluft abstrahieren, machen wir einen Fehler von ca. 1 %; es sind unsere O_2- und CO_2-Zahlen um ungefähr diesen Betrag zu hoch. Der RQ. wird durch diesen Faktor selbstverständlich viel weniger beeinflusst. Wenn gewünscht, kann man diesen Faktor ausserdem in Abzug bringen.

Wie steht es nun mit der Genauigkeit dieser Methode? Um hierüber die nötigen Angaben zu erhalten, haben wir sie verglichen mit 2 gasanalytischen Methoden, die sich im Laufe der Jahre eingebürgert haben, der altbewährten, sehr genauen Methode nach ZUNTZ-GEPPERT- und der Methode nach REGNARD-DOUGLAS. Diese Kontrollbestimmungen wurden folgendermassen vorgenommen:

Vor dem Versuch lag die Versuchsperson wenigstens ½ Stunde ganz ruhig in Rückenlage auf einem Sofa. Dann wurden Nassenklemme und Mundstück appliziert und während 5—10 Minuten auf die Aussenluft geatmet, um der Versuchsperson Gelegenheit zu geben, sich „anzupassen". Dann wurde am Seitenrohr des Dreiweghahnes b der ZUNTZ-GEPPERT-Apparat angeschlossen und atmete die Vp. in diesen Apparat hinein. Wenn er nach einigen Minuten mit der Ausatmungsluft der Vp. ausgewaschen war, wurde eine richtige Versuchsperiode von 5 Minuten Dauer gemacht. Dann wurde die Versuchsperson durch Drehen der

---

[1]) Wir möchten diese Gelegenheit benutzen, um Herrn Prof. C. Eijkman nochmals unseren herzlichsten Dank abzustatten für die Bereitwilligkeit, womit er den Zuntz-Geppert-Apparat seines Institutes zu unserer Verfügung gestellt hat, sowie für das Interesse, das er unserer Arbeit entgegengebracht hat.

Dreiweghähne a und b auf unseren Apparat umgeschaltet und während 10 Minuten eine Atmungskurve geschrieben; am Ende dieser 10 Minuten wurde noch eine zweite ZUNTZ-GEPPERT-Periode von 5 Minuten gemacht. In dieser Weise glaubten wir so viel wie möglich zuverlässige Vergleichsresultate erhalten zu können. Auch beim Vergleich mit der DOUGLAS-Methode wurde meistens die Periode an unserem Apparat zwischen 2 Perioden von je 5 Minuten am Douglassack eingeschlossen. Einige Male nahmen wir die Vergleichsperioden unmittelbar hintereinander, und zwar entweder die Periode an unserem Apparat erst oder die Periode mit der Vergleichsmethode zuerst. Schliesslich haben wir die Resultate unserer Methode noch dadurch kontrolliert, dass wir eine Probe der im Spiometer F aufgefangenen Ausatmungsluft gasanalytisch untersuchten und daraus und aus der Zusammensetzung der eingeatmeten Zimmerluft und der aus der Atmungskurve ermittelten Ventilation die Gaswechseldaten berechneten. Wir gingen dabei so vor, dass wir nach der Beendigung der Atmungsperiode die Ausatmungsluft aus dem Spirometer F in einen leeren Douglassack hinübertrieben, gut mischten und dann eine Probe nahmen und analysierten. Dann wurde die Luft aus dem Douglassack wieder in das Spirometer F zurückgetrieben, das Rohr B in der beschriebenen Weise mit 10 Liter CO_2-freier Luft ausgewaschen und dann die Absorptionskurve geschrieben.

Nur einige Versuche konnten unter strikten Standardumständen, was die Nahrungsaufnahme betrifft, vorgenommen werden. Meistens aber war das aus verschiedenen Gründen nicht möglich und hatte die Versuchsperson nicht 12—14 Stunden gefastet. Die meisten Kontrollen wurden nachmittags zwischen 3—4 Uhr angestellt, so dass nur 3—4 Stunden seit der letzten Mahlzeit verflossen waren. Mit Rücksicht auf diesen Umstand haben wir meistens die Periode an unserem Apparat zwischen 2 halbe Kontrollperioden mit der Vergleichsperiode eingeschoben. Aus der untenstehenden Tabelle I geht hervor, dass das Mittel der Versuche mit unserer Methode sehr gut übereinstimmt mit dem Mittel aus den ZUNTZ-GEPPERT-Perioden am selben Subjekt. Die in den einzelnen Versuchsperioden vorhandenen Differenzen sind nicht grösser als die, welche in analogen vergleichenden Stoffwechseluntersuchungen, selbst unter strikten Standardbedingungen, allgemein gefunden worden sind. Man vergleiche

z. B. unsere Resultate nur mit den von TH. CARPENTER [1]).

Die ersten 8 Bestimmungen unter A sind von derselben Versuchsperson (D. de B.) und wurden, soweit es die Nahrungsaufnahme betrifft, nicht unter strikten Standardumständen aufgenommen. Die letzten 2 Bestimmungen unter B stammen von einer anderen Versuchsperson (H. Sch.); davon ist die erste unter strikten Standardbedingungen ausgeführt, was sich auch sofort in den Zahlen für den O_2-Verbrauch kundgibt. Die Unterschiede des O_2-Verbrauches an den einzelnen Versuchstagen sind natürlich ungezwungen durch die etwas wechselnde Verdauungsphase in den einzelnen Perioden zu erklären.

Tabelle I.

	Zuntz-Geppert-Apparat		Unser Apparat	
	RQ.	O_2-Aufnahme in ccm pro Minute (trocken, 0^0 und 760 mm Hg)	RQ.	O_2-Aufnahme in ccm pro Minute (trocken, 0^0 und 760 mm Hg)
A.	0,87	332	0,89	302
	0,90	358	0,90	364
	0,84	309	0,89	304
	0,83	361	0,78	342
	0,85	298	0,88	284
	0,85	317	0,86	266
	0,86	323	0,87	364
	0,88	258	0,95	261
Mittel	0,86	318	0,88	312
B.	0,85	244	0,89	249
	0,86	311	0,88	304
Mittel	0,86	278	0,89	277

Die Vergleichsdaten unserer Methode mit der DOUGLAS-Methode gehen aus Tabelle 2 hervor.

Alle Kontrollversuche dieser Tabelle stammen von derselben Versuchsperson (G. C. E. B.); die der Serie A sind unter strikten Standardbedingungen aufgenommen, die der Serie B, soweit es die Nahrungsaufnahme betrifft, nicht unter diesen strengen Standardumständen. Die Übereinstimmung der mittleren Zahlen in den 2 Serien ist nicht eine so schöne als in dem Vergleich mit der ZUNTZ-GEPPERT -Methode; die DOUGLAS-Methode gibt bekanntlich im allgemeinen nicht so einförmige Resultate als z. B.

[1]) Carpenter, Th. M.: A comparison of methods for determining the respiratory exchanges in man. Carnegie Inst. Publications, Washington, Nr. 216. 1915.

die Methode von ZUNTZ-GEPPERT und andere Methoden (siehe z. B. die Monographie von CARPENTER). Die RQ., mit der DOUGLAS-Methode in Serie A erhalten, sind für strenge Standardbedingungen sicher zu hoch, während die RQ., die mit unserem Apparat erhalten wurden, sehr gut diese Tatsache zum Ausdruck bringen. Die Abweichungen auch dieser Kontrollen unseres Apparates fallen im ganzen genommen sicherlich nicht ausserhalb der Streuungen, die andere Untersucher bei vergleichenden Untersuchungen der DOUGLAS-Methode mit anderen Gaswechselmethoden aufgefunden haben.

Tabelle 2.

	Douglas-Methode		Unser Apparat	
	RQ.	O_2-Aufnahme in ccm pro Minute (trocken, 0° und 760 mm Hg)	RQ.	O_2-Aufnahme in ccm pro Minute (trocken, 0° und 760 mm Hg)
A.	0,791	302	0,692	285
	0,990	249	0,873	278
	0,997	257	0,721	268
Mittel	0,926	269	0,762	277
	0,930	262	0,790	279
	0,855	340	0,863	293
	0,973	307	0,873	322
	0,921	350	0,896	324
Mittel	0,920	315	0,853	305

In Tabelle 3 geben wir 3 Kontrollbestimmungen der Gaswechseldaten unseres Apparates mit der Gasanalyse einer Probe der während der Versuchsperiode in das Spirometer F ausgeatmeten Luft.

Tabelle 3.

	Gasanalytische Kontrolle		Unser Apparat	
	RQ.	O_2-Aufnahme in ccm pro Minute (trocken, 0° und 760 mm Hg)	RQ.	O_2-Aufnahme in ccm pro Minute (trocken, 0° und 760 mm Hg)
	0,896	352	0,855	345
	0,851	338	0,903	321
	0,857	344	0,863	294
Mittel	0,868	344	0,874	320

Auch hier also eine recht erfreuliche Übereinstimmung, obwohl die Umstände der Vergleichungen keineswegs leicht zu nennen

waren, insofern, als das zweimalige Hinübertreiben der Ausatmungsluft aus dem Spirometer F in den Douglassack und wieder zurück natürlich leicht zu kleinen Ungenauigkeiten Veranlassung geben kan. Als solche lassen sich z. B. sofort angeben der schädliche Raum des Douglassackes, die unvermeidlich nicht ganz gleiche Art des Leerdrückens des Sackes. Alles in allem ergeben die Vergleiche unserer Methode mit den besprochenen anderen Methoden gute Resultate und ist die Übereinstimmung der nach unserer Methode erhaltenen Gaswechseldaten mit einer der exaktest arbeitenden gasanalytischen Methoden, der von ZUNTZ-GEPPERT geradezu sehr gut zu nennen.

Auf Grund der vorstehenden Auseinandersetzungen meinen wir berechtigt zu sein zu dem Ausspruche, dass die hier mitgeteilte Methode eine einfache, genaue Methode zur Bestimmung des Gesamtgaswechsels beim Menschen darstellt.

Ihre Vorteile möchten wir in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Diese Methode gestattet die genaue graphische Bestimmung des Gesamtgaswechsels (O_2-Verbrauch, CO_2-Abgabe, RQ., Ventilation) aus einer Versuchsperiode.

2. Alle Daten des Gaswechselversuches bekommt man, jederzeit zur objektiven Kontrolle und Reproduktion bereit, in 2 Kurven vor sich, der eigentlichen von der Versuchsperson aufgeschriebenen Atmungskurve und der sog. Absorptionskurve.

3. Alle gasanalytischen Massnahmen fallen bei dieser Methode gänzlich fort.

4. Diese Methode ergibt direkt den wahren RQ.

5. Der Apparat arbeitet mit gewöhnlicher Zimmerluft.

6. Der Apparat bietet der Atmung der Versuchsperson ausser dem geringen Widerstand der Ventile und Atmungsschläuche, der bei jeder Gaswechselmethode, die mit Mundstück oder Kappe arbeitet, unumgänglich ist, keinen merkbaren Extrawiderstand, d. h. weniger als 0.5 mm Wasser.

7. In der Regelmässigkeit der von der Versuchsperson registrierten Atmungskurve hat man die Garantie, dass man die Daten der betreffenden Versuchsperiode verwerten darf.

„ON THE ACTION OF INSULIN".

BY

J. G. DUSSER DE BARENNE AND G. C. E. BURGER [1]).

With regard to various fundamental questions about the action of insulin, opinions still differ widely, e.g. on the question whether the respiratory gaseous exchange, notably the respiratory quotient (R. Q.), is influenced by the substance. BANTING, BEST, MACLEOD and their co-workers, and also KROGH assert that insulin induces a rise of the R. Q. Others on the contrary, e.g. DUDLEY, LAIDLAW, TREVAN and BOOCK maintain that insulin evolves a lowering of the R.Q.

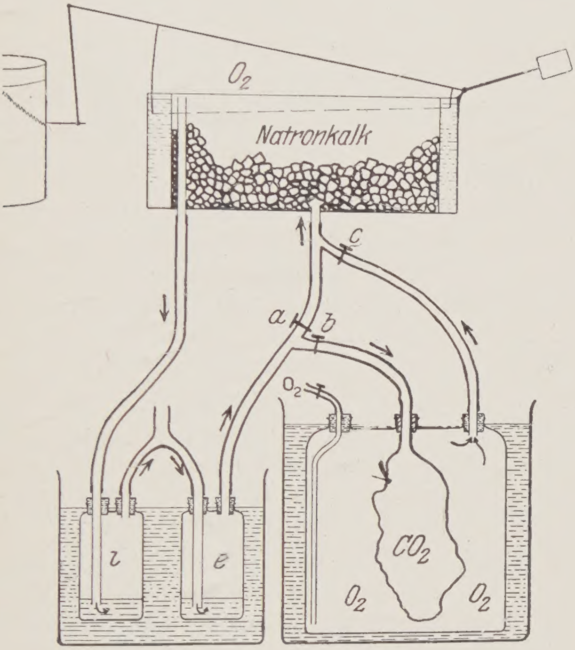
The latest number of the Klinische Wochenschrift (N⁰. 15, March 25, 1924, p. 555) contains a report of a communication by A. BORNSTEIN in the „Arztlicher Verein" Hamburg on 15 Jan. last, in which he gives, according to the reporter WOHLWILL the following summary of the researches hitherto made into this subject and of the results of his own experiments: „Die Untersuchungen welche eine Steigerung des R. Q. bei Insulinwirkung ergeben haben, woraus dann auf vermehrten Zuckerverbrauch geschlossen wurde, sind deshalb nicht zu verwerten, weil dabei nicht der Einfluss erhöhter Lungenventilation auf den R. Q. berücksichtigt ist. Zieht man nur solche Tierexperimente in Betracht, bei denen die Lungenventilation nachweislich auf gleicher Höhe gehalten wurde, so zeigt sich, dass Insulin keine oder nur eine ganz unbedeutende, innerhalb der Bestimmungsmethode gelegene Erhöhung des R. Q. bedingt".

We should not like to endorse the first statement expressed in this summary; in our opinion it cannot relate to the inquiries prosecuted in the laboratory of TORONTO nor to KROGH'S researches upon the gaseous exchange under insulin. When we consider the fact that KROGH'S experiments have been conducted on

---

[1]) Proceed. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam 27, p. 382, 1924.

curarised rabbits under artificial respiration, the argument contained in the first sentence falls to the ground. Neither would we be responsible for the statement contained in the second sentence, which sums up BORNSTEIN'S own result in the matter.



Natronkalk = Soda lime. Fig. 1.

By means of our method of the „CO_2-trap" which enables us to record graphically the oxygen-consumption, the carbon-dioxide-output, therewith the R. Q., and also the pulmonary ventilation, we have of late also studied the respiratory exchange under the influence of insulin and have attained results entirely opposite to those achieved by BORNSTEIN. We might, therefore, briefly record them here; surely the question of the respiratory exchange under insulin must be looked upon as one of the fundamental questions of the insulin-problem.

First of all we might set forth the principle of our new method, which may be done best in referring to Fig. 1. For a fuller discussion of this method we refer to our paper in the Klinische

Wochenschrifte 1924, p. 395, and especially to that in the Journal of Physiology, Vol. 59, 1924.

The oxygen-consumption is determined graphically with the aid of a small spirometer after KROGH [1]) (of ca 1,5 liters capacity for experiments on cats), to which is attached the „trap" for determining the CO_2-output.

The inspiratory-, and expiratory valves (watervalves after Müller i and e of 2 mm. resistance only) are connected with the animal through the trachea-cannula and through rubber tubes with the spirometer, filled with oxygen. On the bottom there is sodalime for the absorption of the expired CO_2.

When writing an O_2-curve the tube is open at a, but the tubes, leading to and from the CO_2-trap, are closed at b and c. The CO_2 given off by the animal during this O_2-period, is absorbed by the soda-lime; only the unconsumed O_2 comes back again in the spirometer. The respiratory curve of the animal on the kymograph is a rhythmically moving, gradually falling curve; its fall at the end of an experimental period of 10—20 minutes, after calibration of the spirometer, gives the amount of O_2, taken in by the animal.

For registration of a CO_2-curve the tube is closed at a and the other tubes are opened at b and c. The animal now expires into a rubber balloon enclosed airlight in a large reservoir, filled with O_2. This rubber balloon of 14 liters capacity in our experiments on cats, serves as the „CO_2-trap", in which the expired air is caught as in a trap, so that it cannot mix with the O_2 in the spirometer, but can act volumetrically as if entering the spirometer. On reaching the trap the expired air extends this balloon, and expels exactly its volume of O_2 from the reservoir, in which the rubber balloon is suspended, back into the spirometer. The curve that is now traced by the respiration of the animal, is less abrupt in its descent than the O_2-curve, because the expired CO_2 is not absorbed by the soda lime but only retained in the trap and acts volumetrically as if it entered the spirometer. The difference in fall between the CO_2- and the O_2-curve corresponds to the amount of expired CO_2. Of course due regard should be given to an even temperature of the whole apparatus; therefore the O_2-reservoir and the trap it contains should be put in a water-bath or another heat-isolating device. (See Fig. 1).

The advantages of this method are manifest. The apparatus enables us to determine graphically the CO_2-output, just as easily as KROGH'S, or BENEDICT'S method does for the O_2-intake. As the bloodpressure may be studied from a bloodpressure-curve, so

[1]) A. Krogh. Sur un appareil respiratoire enrégistreur servant à déterminer l'absorption d'oxygène et les échanges caloriques chez l'Homme. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, 1922, Tome II, blz. 458.